

**PENGARUH AKTIVITAS FISIK MENGGUNAKAN  
*Treadmill* TERHADAP LDL (*Low Density Lipoprotein*)  
DAN HDL (*High Density Lipoprotein*) SERUM TIKUS  
(*Rattus norvegicus*) OBESITAS HASIL INDUKSI  
*High Fructose Diet* (HFD) 60%**

**SKRIPSI**

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar  
Sarjana Kedokteran Hewan

Oleh :  
**TALITHA RACHMA ULFA**  
**125130100111069**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER HEWAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN  
UNIVERSITAS BRAWIJAYA  
MALANG  
2018**

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

**PENGARUH AKTIVITAS FISIK MENGGUNAKAN  
Treadmill TERHADAP LDL (*Low Density Lipoprotein*)  
DAN HDL (*High Density Lipoprotein*) SERUM TIKUS  
(*Rattus norvegicus*) OBESITAS HASIL INDUKSI  
*High Fructose Diet* (HFD) 60%**

Oleh:  
**TALITHA RACHMA ULFA**  
125130100111069

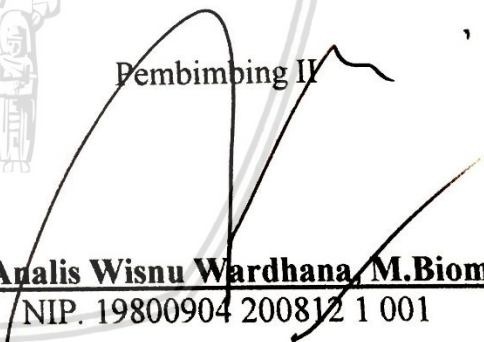
Setelah dipertahankan di depan Majelis Penguji  
pada tanggal 6 Agustus 2018  
dan dinyatakan memenuhi syarat untuk memperoleh gelar  
Sarjana Kedokteran Hewan

Pembimbing I



**Prof. Dr. Aulani'am, drh., DES**  
NIP. 19600903 198802 2 001

Pembimbing II



**drh. Analis Wisnu Wardhana, M.Biomed.**  
NIP. 19800904 200812 1 001

Mengetahui,  
Dekan Fakultas Kedokteran Hewan  
Universitas Brawijaya



**Prof. Dr. Aulani'am, drh., DES**  
NIP. 19600903 198802 2 001

## LEMBAR PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Talitha Rachma Ulfa  
NIM : 125130100111069  
Program Studi : Pendidikan Dokter Hewan  
Penulis Skripsi berjudul :

**PENGARUH AKTIVITAS FISIK MENGGUNAKAN *Treadmill* TERHADAP LDL (*Low Density Lipoprotein*) DAN HDL (*High Density Lipoprotein*) SERUM TIKUS (*Rattus norvegicus*) OBESITAS HASIL INDUKSI *High Fructose Diet* (HFD) 60%**

Dengan ini menyatakan bahwa:

1. Isi dari skripsi yang saya buat adalah benar-benar karya saya sendiri dan tidak menjiplak karya orang lain, selain nama-nama yang termasuk di isi dan tertulis di daftar pustaka dalam skripsi ini.
2. Apabila dikemudian hari ternyata skripsi yang saya tulis terbukti hasil jiplakan, maka saya akan bersedia menanggung segala resiko yang akan saya terima.

Demikian pernyataan ini dibuat dengan segala kesadaran.

Malang, 10 Juli 2018

Yang menyatakan,



(Talitha Rachma Ulfa)  
NIM. 125130100111069

**PENGARUH AKTIVITAS FISIK MENGGUNAKAN *Treadmill*  
TERHADAP LDL (*Low Density Lipoprotein*) DAN HDL (*High Density Lipoprotein*) SERUM TIKUS (*Rattus norvegicus*) OBESITAS HASIL  
INDUKSI  
*High Fructose Diet (HFD) 60%***

**ABSTRAK**

Obesitas adalah kondisi patologis yang ditandai dengan penimbunan lemak yang berlebihan di dalam tubuh, yang merupakan hasil dari pemecahan gula akibat diet tinggi fruktosa, selain itu disebabkan oleh ketidakseimbangan antara asupan dan penggunaan energi. High-Fructose Diet (HFD) 60% dapat menyebabkan terjadinya obesitas. Aktivitas fisik terbukti mampu menurunkan kadar lemak dalam tubuh apabila hal tersebut dilakukan pada kadar dan intensitas yang sesuai. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh aktivitas fisik menggunakan *treadmill* terhadap penurunan kadar *Low Density Lipoprotein* dan peningkatan kadar *High Density Lipoprotein* pada tikus (*Rattus norvegicus*) obesitas hasil induksi HFD (*High Fructose Diet*) 60%. Hewan coba yang digunakan adalah tikus (*Rattus norvegicus*) strain Wistar jantan berusia 6-8 minggu dengan berat 150-200 gram. Induksi obesitas menggunakan HFD 60% dan kondisi obesitas ditentukan dengan indeks obesitas Lee. Tikus dibagi dalam 6 kelompok perlakuan, yaitu tikus kelompok kontrol negatif, kelompok yang diinduksi HFD 60%, dan kelompok yang diinduksi HFD 60% dan aktivitas fisik menggunakan *treadmill* selama 5 menit/hari, 10 menit/hari, 15 menit/hari, dan 20 menit/hari. Hasil penelitian menunjukkan aktivitas fisik menggunakan *treadmill* dapat menurunkan kadar LDL dan meningkatkan kadar HDL secara signifikan ( $p < 0,05$ ) antar kelompok perlakuan. Penurunan kadar *Low Density Lipoprotein* terbaik dihasilkan dari aktivitas fisik selama 20 menit/hari yang mampu menurunkan kadar LDL sebesar 33,9%. Sedangkan aktivitas fisik selama 15 menit/hari merupakan durasi yang efektif dalam meningkatkan *High Density Lipoprotein* sebesar 91,8%. Kesimpulan penelitian ini adalah aktivitas fisik menggunakan *treadmill* selama 20 menit/hari merupakan durasi efektif dalam menurunkan *Low Density Lipoprotein* dan aktivitas fisik selama 15 menit/hari merupakan durasi yang efektif dalam meningkatkan *High Density Lipoprotein*.

**Kata Kunci :** Obesitas, *High Fructose Diet*, *Low Density Lipoprotein*, *treadmill*, *High Density Lipoprotein*.



**TREADMILL ACTIVITIES EFFECT ON HIGH DENSITY  
LIPOPROTEIN AND LOW DENSITY LIPOPROTEIN ON OBESITY  
RATS ( *Rattus norvegicus* ) INDUCED BY (High Fructose Diet)  
HFD 60 %**

**ABSTRACT**

Obesity is a pathological condition characterized by excessive accumulation of fat in the body, as result of sugar brekage caused by a high fructose diet and it's caused by an imbalance between food intake and energy use. 60% High-Fructose Diet (HFD) cause the onset of obesity. Physical activity is proven to reduce levels of fat in the body when it is done at the appropriate level and intensity. The purpose of this study was to determine the effect of physical activity using the *treadmill* to the decrease Low Density Lipoprotein levels and increase High Density Lipoprotein levels of rat (*rattus norvegicus*) induced obese HFD (*High Fructose Diet*). Animals used were rat (*rattus norvegicus*) Wistar strain 6-8 weeks old , weights 150-200 grams. Rats divided into 6 groups, negative control group, group induced by 60% HFD, and group induced by 60% and physical activity using a treadmill for 5 minutes/day, 10 minutes/day, 15 minutes/day and 20 minutes/day. The results showed physical activity using a treadmill reducing LDL levels and increasing HDL levels significantly ( $p<0,05$ ) between groups. The results showed physical activity using *treadmill* 20 minutes/day resulted the best on decreasing the *Low Density Lipoprotein* to be 33,9%. *Treadmill* 15 minutes/day was effective time to increasing the *High Density Lipoprotein* to be 91,8%. In conclusion, physical activity using the treadmill for 20 minutes/day was effective treatment to reducing *Low Density Lipoprotein* and 15 minutes/day was effective treatment to increasing *High Density Lipoprotein*.

**Keywords** : Obesity, *High Fructose Diet*, *High Density Lipoprotein*, *treadmill*, *Low Density Lipoprotein*.

## KATA PENGANTAR

Segala puji bagi Allah SWT. yang telah memberikan segala karunia dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan proposal Skripsi yang berjudul "**Pengaruh Aktivitas Fisik Menggunakan *Treadmill* Terhadap LDL (*Low Density Lipoprotein*) dan HDL (*High Density Lipoprotein*) Serum Tikus (*Rattus norvegicus*) Obesitas Hasil Induksi *High Fructose Diet* (HFD) 60%**". Penulisan proposal Skripsi ini dapat diselesaikan berkat kehendak Allah SWT dan tidak lepas dari bimbingan serta bantuan yang telah diberikan dari berbagai pihak. Penulis menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. Aulanni'am, drh., DES sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Brawijaya dan dosen pembimbing I yang telah bersedia meluangkan waktu untuk memberi arahan, bimbingan, dan nasehat kepada penulis.
2. drh. Analis Wisnu Wardhana., Mbiomed sebagai dosen pembimbing II yang telah bersedia meluangkan waktu untuk memberi arahan, bimbingan, dan nasehat kepada penulis.
3. drh. Dodik Prasetyo, M.Vet sebagai dosen penguji I yang telah berkenan memberikan tanggapan, masukan, kritik dan saran untuk penyempurnaan penulisan skripsi ini.
4. drh. Fidi Nur Aini EPD, M.Si sebagai dosen penguji II yang telah berkenan memberikan tanggapan, masukan, kritik dan saran untuk penyempurnaan penulisan skripsi ini.

5. Keluarga penulis, Ayah Ir.Soedono, Ibu Woro Prihatin, Kakak Wanda Mukti Ramadhan dan adik Lugas Arif Hidayat serta Amirrahkim Putrantyo tercinta yang senantiasa memberikan dorongan, semangat, dan doa yang tiada henti demi keberhasilan penulis.
6. Tim "OBS-TREAD" yang selalu memberi dukungan dan motivasi.
7. Teman-teman "DBD" serta angkatan 2012 yang selalu memberikan dorongan semangat, inspirasi.
8. Semua pihak yang telah membantu dalam penyelesaian penulisan karya tulis ini yang tidak mungkin penulis sebutkan satu persatu.

Akhir kata, penulis berharap semoga Allah SWT membalas segala kebaikan yang telah diberikan dan proposal Praktek Kerja Lapang ini dapat memberikan manfaat dan menambah pengetahuan bagi penulis dan pembaca.

Malang, 10 Juli 2018

Penulis

## DAFTAR ISI

	Halaman
<b>HALAMAN JUDUL .....</b>	<b>ii</b>
<b>LEMBAR PENGESAHAN.....</b>	<b>iii</b>
<b>LEMBAR PERNYATAAN.....</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRAK .....</b>	<b>v</b>
<b>KATA PENGANTAR .....</b>	<b>vii</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>ix</b>
<b>DAFTAR TABEL.....</b>	<b>xi</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>xii</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>	<b>xiii</b>
<b>DAFTAR ISTILAH DAN LAMBANG .....</b>	<b>xiv</b>
<b>BAB 1. PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	4
1.3 Batasan Masalah .....	4
1.4 Tujuan Penelitian .....	6
1.5 Manfaat Penelitian .....	6
<b>BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>7</b>
2.1 Obesitas .....	7
2.1.1 Pengertian Obesitas .....	7
2.1.2 Etiologi Obesitas .....	8
2.1.3 Patofisiologi Obesitas .....	11
2.1.4 Metabolisme Lemak pada Kondisi Obesitas .....	12
2.2 Hewan Tikus Model Obesitas .....	14
2.3 <i>High Fructose Diet</i> 60% .....	15
2.4 Aktivitas Fisik Menggunakan <i>Treadmill</i> .....	17
2.5 Pembentukan Energi Saat Aktivitas Fisik .....	18
2.6 Transport Lemak .....	20
2.7 <i>Low Density Lipoprotein</i> .....	22
2.8 <i>High Density Lipoprotein</i> .....	23
<b>BAB 3. KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN .....</b>	<b>27</b>
3.1 Kerangka Konseptual .....	27
3.2 Hipotesis Penelitian .....	29
<b>BAB 4. METODOLOGI PENELITIAN .....</b>	<b>30</b>
4.1 Tempat dan Waktu Penelitian .....	30
4.2 Alat dan Bahan Penelitian .....	30
4.2.1 Alat .....	30
4.2.2 Bahan .....	30
4.3 Tahapan Penelitian .....	31
4.3.1 Rancangan Penelitian .....	31
4.3.2 Variabel Penelitian .....	33
4.4 Prosedur Kerja .....	34
4.4.1 Persiapan Hewan Percobaan .....	34



4.4.2 Persiapan Hewan Model Tikus ( <i>Rattus norvegicus</i> ) Obesitas ....	35
4.4.3 Perlakuan Aktivitas Fisik Menggunakan <i>Treadmill</i> .....	35
4.4.4 Pengukuran Kadar HDL dan LDL .....	37
4.4.4.1 Isolasi Serum .....	37
4.4.4.2 Metode Pengukuran Kadar HDL.....	37
4.4.4.3 Metode Pengukuran LDL.....	38
4.5 Analisa Data .....	38
<b>BAB 5. HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>40</b>
5.1 Pengaruh Aktivitas Fisik menggunakan <i>Treadmill</i> terhadap Kadar HDL Tikus Obesitas .....	40
5.2 Pengaruh Aktivitas Fisik menggunakan <i>Treadmill</i> terhadap Kadar LDL Tikus Obesitas .....	45
<b>BAB 6. PENUTUP .....</b>	<b>49</b>
6.1 Kesimpulan.....	49
6.2 Saran.....	49
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>50</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>56</b>



## DAFTAR TABEL

<b>Tabel</b>	<b>Halaman</b>
4.1 Rancangan Penelitian.....	31
5.1 Kadar HDL Tikus. ....	40
5.2 Kadar LDL Tikus .....	46



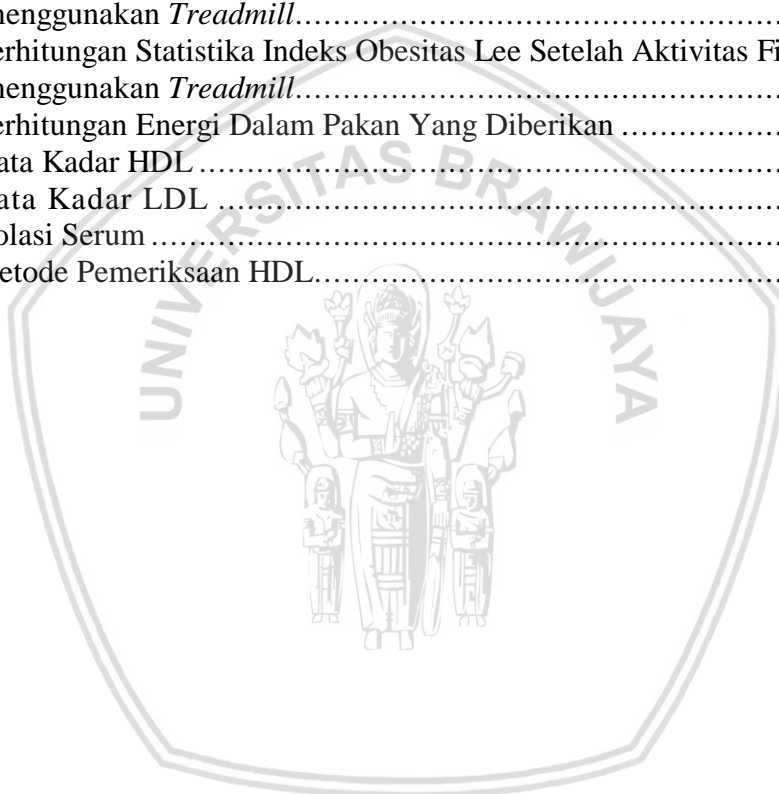
## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Struktur Fruktosa. ....	16
2.2 Penggunaan Treadmill .....	17
3.1 Kerangka Konsep Penelitian .....	27



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Sertifikat Laik Etik Penelitian .....	56
2. Skema Kerja Penelitian .....	57
3. Perhitungan dan Pembuatan HFD ( <i>High-Fructose Diet</i> ).....	58
4. Perhitungan Indeks Obesitas Lee .....	59
5. Perhitungan Statistika Berat Badan Tikus ( <i>Rattus norvegicus</i> ).....	60
6. Perhitungan Statistika Indeks Obesitas Lee Sebelum Induksi <i>High Fructose Diet</i> (HFD) 60% .....	64
7. Perhitungan Statistika Indeks Obesitas Lee Sebelum Aktivitas Fisik menggunakan <i>Treadmill</i> .....	66
8. Perhitungan Statistika Indeks Obesitas Lee Setelah Aktivitas Fisik menggunakan <i>Treadmill</i> .....	68
9. Perhitungan Energi Dalam Pakan Yang Diberikan .....	70
10. Data Kadar HDL .....	72
11. Data Kadar LDL .....	76
12. Isolasi Serum .....	80
13. Metode Pemeriksaan HDL.....	81



## DAFTAR ISTILAH DAN LAMBANG

### Simbol singkatan

### Keterangan

$\Delta$	selisih
$^{\circ}\text{C}$	derajat Celcius
ABCA-I	<i>ATP Binding Cassette Transporter A-I</i>
ANOVA	<i>One way Analysis of Varians</i>
ATP	<i>Adenosine Triphosphate</i>
BNJ	Beda Nyata Jujur
$\text{CO}_2$	Carbondioksida
FFA	<i>Free Fatty Acid</i>
g	Gram
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
HFD	<i>High-Fructose Diet</i>
IDL	<i>Intermediette Density Lipoprotein</i>
IMT	Indeks Masa Tubuh
Kg	Kilo gram
Kkal	Kilo kalori
L	Liter
LCAT	<i>Lecitin Cholesterol Asil Transferase</i>
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
M	meter
mg	Mili gram
mL	Mili liter
mm	Mili meter
Nacl	Natrium Klorida
$\text{O}_2$	Oksigen
PBS	<i>Phosphate Buffer Saline</i>
RAL	Rancangan Acak Lengkap
SAA	Serum Amiloid A
SPSS	<i>Statistical for the Social Science</i>
rpm	Rotasi per menit
VLDL	<i>Very Low Density Lipoprotein</i>



## BAB 1 PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Obesitas mulai menjadi masalah kesehatan di seluruh dunia. Obesitas merupakan sebuah kondisi yang dikarakterisasikan karena kelebihan jaringan adiposa yang terakumulasi di dalam tubuh (Lund, *et al.*, 2005). Perubahan sosial dan transisi gizi pada negara-negara maju dan berkembang termasuk Indonesia telah mendorong epidemi obesitas selama beberapa dekade terakhir. Pertumbuhan ekonomi, modernisasi, urbanisasi dan globalisasi pasar makanan adalah beberapa elemen yang telah memberikan kontribusi terhadap epidemi obesitas (Kanasaki dan Koya 2011). Kondisi ini juga terjadi pada hewan kesayangan seperti anjing jenis Labrador retriever, Terrier cairn dan Beagle yang dilaporkan sering mengalami obesitas (Manens *et al.*, 2012).

Faktor-faktor risiko obesitas pada hewan antara lain bangsa, genetik, usia, jenis kelamin, penyakit endokrin, obat-obatan kontrasepsi, obesitas yang disebabkan obat- obatan, kurang olahraga (*exercise*), pakan yang tidak seimbang, jenis pakan dan faktor individu hewan itu sendiri. Faktor-faktor risiko tersebut saling berkaitan menimbulkan obesitas. Usia dan jenis kelamin juga berpengaruh terhadap potensi terjadinya obesitas (Diez dan Nguyen, 2007).

Induksi obesitas pada hewan model dapat dilakukan dengan menggunakan *high-fructose diet* (HFD). Hasil penelitian Darmono (2015) menunjukkan bahwa pemberian *high-fructose diet* 40% selama 10 minggu dapat meningkatkan berat badan tikus sebesar 46,41% dari berat badan normal. Induksi obesitas menggunakan fruktosa telah dilakukan oleh Zarfeshani *et al.* (2012) dengan hasil peningkatan bobot tikus sebesar 29,89% selama 5 minggu setelah pemberian diet tinggi fruktosa 21%. Induksi obesitas dapat dilakukan dengan pemberian *high-*

*fructose diet* 60% (D'Angelo, 2005). Hewan coba yang diberi diet tinggi fruktosa mengalami peningkatan jumlah trigliserida, resistensi insulin dan obesitas. Peningkatan penggunaan fruktosa sehari-hari sejalan dengan peningkatan obesitas dan diabetes. Makanan yang kaya fruktosa mengakibatkan masuknya fruktosa dalam jumlah besar ke dalam vena porta hati dan akibat metabolisme fruktosa dalam dosis tinggi mendorong terjadinya lipogenesis (Prahastuti, 2011).

Fruktosa yang masuk ke dalam tubuh akan dimetabolisme oleh enzim fruktokinase yang menggunakan ATP. Fruktosa menstimulasi lipogenesis dengan menyediakan atom karbon gliserol-3fosfat dan asil-KoA membentuk trigliserida di hepar (Prahastuti, 2011). Peningkatan kadar trigliserida dalam hepar menyebabkan pembentukan Very-Low Density Lipoprotein (VLDL). Very-Low Density Lipoprotein (VLDL) dan Intermediete-density Lipoprotein (IDL) akan membentuk Low-Density Lipoprotein (LDL) yaitu lipoprotein yang merupakan alat transport kolesterol dari hepar ke jaringan perifer (Pusparini, 2006). Kadar LDL akan naik dan kadar High Density Lipoprotein (HDL) akan turun apabila kadar kolesterol meningkat. Akumulasi LDL selanjutnya mengakibatkan penimbunan sel adiposa. Akumulasi sel adiposa di seluruh jaringan tubuh menyebabkan terjadinya obesitas.

Penanganan keadaan obesitas yang dilakukan dokter hewan sebatas dengan pemakaian obat-obatan yang dalam bentuk tradisional atau dalam bentuk sintetik (Khairuddin dkk, 2012). Olahraga atau aktivitas fisik merupakan salah satu cara yang dapat dilakukan untuk menangani kondisi obesitas. Pada

manusia, program penurunan berat badan biasanya dilakukan menggunakan *treadmill*, yaitu suatu alat olahraga yang intensitasnya dapat diukur. Aktivitas fisik menggunakan *treadmill* merupakan aktivitas yang sederhana, namun memberikan manfaat bagi kesehatan. Salah satu manfaat dari aktivitas fisik menggunakan *treadmill* yaitu menurunkan berat badan melalui pemecahan sumber energi dalam tubuh, seperti karbohidrat dan lemak (Arsana, 2014).

Perlakuan aktivitas fisik dilakukan secara bergantian sesuai dengan kelompok perlakuan, yaitu diawali dengan kelompok perlakuan 1 (P1) selama 5 menit, kelompok perlakuan 2 (P2) selama 10 menit, kelompok perlakuan 3 (P3) selama 15 menit dan dilanjutkan untuk kelompok perlakuan 4 (P4) selama 20 menit. Selama perlakuan aktivitas fisik, hewan model diusahakan untuk terus melakukan aktivitas fisik. Pemberian *electrical shock* pada bagian belakang treadmill diharapkan dapat membuat hewan model melakukan aktivitas fisik tanpa berhenti. Pengukuran obesitas dilakukan setiap 1 minggu sekali (Boaventura *et al*, 2013).

Berbagai penelitian tentang efek dari aktivitas fisik untuk mempengaruhi kadar lipid serum telah dikembangkan. Data yang diterbitkan adalah data meta-analisis yang menunjukkan bahwa salah satu efek positif aktivitas fisik aerobik yang teratur adalah untuk meningkatkan kolesterol HDL tingkat rata-rata 1,9-2,5 mg/dL (0,05-0,06 mmol/L). Terdapat beberapa efek lain termasuk penurunan kolesterol total, kolesterol LDL, dan trigliserida dengan rata-rata 3,9; 3,9 dan 7,1 mg/dL (0,10; 0,10, dan 0,08 mmol/L) (Kelly, 2010).

Berdasarkan uraian diatas, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui manfaat aktivitas fisik menggunakan *treadmill* dalam menurunkan kadar LDL

dan meningkatkan kadar HDL pada hewan model tikus (*Rattus norvegicus*) model obesitas.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, dapat dirumuskan beberapa permasalahan sebagai berikut :

1. Apakah aktivitas fisik menggunakan *treadmill* dapat menurunkan kadar LDL pada tikus (*Rattus norvegicus*) model obesitas induksi *High-Fructose Diet* (HFD) 60%?
2. Apakah aktivitas fisik menggunakan *treadmill* dapat meningkatkan aktivitas HDL pada tikus (*Rattus norvegicus*) model obesitas induksi *High-Fructose Diet* (HFD) 60%?

## 1.3 Batasan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka penelitian ini dibatasi pada :

1. Tikus (*Rattus norvegicus*) yang digunakan berasal dari Laboratorium Fisiologi Hewan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Maulana Malik Ibrahim Malang strain wistar, jenis kelamin jantan, berumur 6-8 minggu, berat badan 150-200 g dan penggunaan hewan model mendapatkan sertifikat laik etik dari Komisi Etik Penelitian Universitas Brawijaya No : 518-KEP-UB (**Lampiran 1**).

2. Induksi obesitas pada hewan model tikus (*Rattus norvegicus*) dilakukan dengan pemberian *High-Fructose Diet* (HFD) 60%, dimana *high-fructose diet* diberikan sebesar 60% dari pakan harian per ekor, yaitu 12 gram berupa pakan standar babi starter (Pokphand 551®) dan 18 gram fruktosa teknis selama 11 minggu (Modifikasi Vasselli *et al.*, 2013; Lestari *et al.*, 2014; Zarfeshani *et al.*, 2012; Novelli *et al.*, 2006).
3. Penentuan obesitas pada hewan model tikus (*Rattus norvegicus*) menggunakan indeks obesitas Lee, dimana kondisi obesitas dinyatakan apabila indeks obesitas Lee  $> 0,3$  (Hermawan dkk, 2011; Novelli *et al.*, 2006).
4. Perlakuan aktivitas fisik dilakukan menggunakan *treadmill* dan didasarkan pada durasi waktu, yaitu 5 menit/hari, 10 menit/hari, 15 menit/hari, dan 20 menit/hari, masing-masing durasi waktu dilakukan dua waktu dalam satu hari selama 14 hari dengan kecepatan 20 m/menit (Modifikasi Boaventura *et al.*, 2013).
5. Variabel yang diamati dalam penelitian ini adalah kadar LDL (*Low Density Lipoprotein*) dan HDL (*High Density Lipoprotein*) yang diukur dengan menggunakan metode presipitasi.

#### 1.4 Tujuan Penelitian

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut :



1. Mengetahui efek aktivitas fisik menggunakan *treadmill* dalam menurunkan kadar LDL pada tikus (*Rattus norvegicus*) obesitas induksi *High-Fructose Diet* (HFD) 60%.
2. Mengetahui efek aktivitas fisik menggunakan *treadmill* dalam meningkatkan aktivitas HDL pada tikus (*Rattus norvegicus*) obesitas induksi *High-Fructose Diet* (HFD) 60%.

### 1.5 Manfaat Penelitian

Melalui penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat untuk memberikan informasi kepada masyarakat tentang aktivitas fisik menggunakan *treadmill* dapat digunakan sebagai alternatif pengobatan dalam penurunan berat badan, penurunan kadar *Low Density Lipoprotein* dan peningkatan kadar *High Density Lipoprotein* pada penderita obesitas yang diinduksi *High Fructose Diet* 60%.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Obesitas

##### 2.1.1 Pengertian Obesitas

Obesitas dapat diartikan sebagai penimbunan jaringan lemak tubuh secara berlebihan dan memberi efek buruk pada kesehatan (Rahman et al., 2012). Hofbauer (2002) menyatakan bahwa obesitas merupakan suatu peningkatan massa jaringan lemak tubuh yang terjadi akibat ketidakseimbangan antara asupan nutrisi dengan penggunaan energi. Pada hewan kesayangan seperti anjing, obesitas didefinisikan sebagai kondisi berat badan anjing melebihi berat badan optimal yaitu lebih dari 15-20% (Bland dan Hill, 2011).

Hasil survei yang dilakukan oleh Ward (2012) mengemukakan bahwa hewan kesayangan seperti anjing dan kucing di Amerika Serikat memiliki jumlah kelebihan berat badan berkisar 36-39% dan obesitas mencapai 16-18%. Faktor-faktor resiko obesitas pada anjing antara lain bangsa, genetik, usia, jenis kelamin, penyakit endokrin, obat-obatan kontrasepsi, obesitas yang disebabkan obat-obatan, kurang olahraga (exercise), pakan yang tidak seimbang, jenis pakan dan faktor individu anjing itu sendiri. Faktor-faktor resiko tersebut saling berkaitan menimbulkan obesitas (Diez dan Nguyen, 2007).

Penentuan obesitas pada hewan coba tikus (*Rattus norvegicus*) dilakukan dengan melakukan perhitungan indeks obesitas Lee. Indeks obesitas Lee merupakan indeks khusus yang dipergunakan untuk mengetahui obesitas pada hewan coba, utamanya tikus (*Rattus norvegicus*). Tikus (*Rattus norvegicus*) dinyatakan obesitas apabila nilai dari indeks obesitas Lee  $> 0,3$  (Hermawan, dkk., 2011). Kondisi obesitas ditentukan dengan indeks obesitas Lee untuk setiap tikus

dan dihitung dengan akar dari berat badan (gram) x 10 / panjang naso-anal (mm), nilai yang sama atau lebih rendah dari 0,3 diklasifikasikan normal, sedangkan tikus yang memiliki nilai lebih dari 0,3 diklasifikasikan sebagai obesitas (Campos, *et al.*, 2008).

### 2.1.2 Etiologi Obesitas

Nugraha (2009) mengungkapkan bahwa obesitas merupakan penyakit multifaktorial yang diduga sebagian besar disebabkan oleh interaksi antara faktor genetik dan faktor lingkungan, antara lain aktivitas fisik, gaya hidup, sosial ekonomi dan nutrisi. Faktor-faktor yang berkaitan erat dengan kondisi obesitas dijabarkan sebagai berikut:

a. Faktor genetik

Menurut Mustofa (2010) dan Soetjiningsih (2004), *Parental fatness* merupakan faktor genetik yang berperan besar pada manusia. Anak yang terlahir dari orang tua yang obesitas memiliki kesempatan lebih dari 70% mengalami obesitas pada saat dewasa. Obesitas dapat diturunkan dari generasi ke generasi berikutnya dalam sebuah keluarga. Kedua orang tua yang mengalami obesitas akan memberikan kemungkinan 80% untuk keturunannya mengalami obesitas. Satu orang tua yang mengalami obesitas akan memberikan kemungkinan 40% untuk keturunannya mengalami obesitas dan bila kedua orang tua tidak mengalami obesitas kemungkinan anak mengalami obesitas 14%. Faktor genetik dapat memodulasi respon tubuh untuk melakukan perubahan pada faktor lingkungan seperti diet dan aktivitas fisik (Balaban dan Silva, 2004).

b. Faktor lingkungan

Gen merupakan faktor yang penting dalam berbagai kasus obesitas, tetapi lingkungan juga memiliki peranan yang cukup berarti, termasuk perilaku atau pola gaya hidup (Arbai dan Arsiniati, 2003). Banyak kasus pada hewan kesayangan yang diberikan pakan sama dengan pemiliknya, 36% pakan yang diberikan sesuai dengan makanan yang dikonsumsi pemilik, 48% mendapatkan konsumsi pakan dua kali sehari dan 23% diberikan pakan yang berlebihan atau *ad libitum* (PFMA, 2009).

c. Aktivitas fisik

Jumlah aktivitas fisik dalam sehari-hari dapat memberikan kontribusi untuk pemeliharaan terhadap berat badan. Tingkat obesitas mempunyai hubungan yang negatif dengan aktivitas fisik sehari-hari. Oleh karena itu, penting untuk mengetahui bahwa tingkat aktivitas yang lebih baik tidak harus membutuhkan seberapa banyak latihan formal. Meskipun semua latihan adalah aktivitas, aktivitas dalam kehidupan sehari-hari penting terhadap kontribusi total pengeluaran energi sehari-hari.

Kurangnya aktivitas gerak menyebabkan anjing lebih berisiko mengalami obesitas (Lund, *et al.*, 2006). Pada penelitian Triakoso dan Isnaini (2012), bahwa di Surabaya tidak banyak pemilik anjing yang menyadari akan pentingnya mengajak anjing berolahraga (*exercise*). Anjing lebih banyak dikurung di dalam kandang atau hanya diperbolehkan bermain di halaman. Faktor ini juga meningkatkan akibat padatnya pemukiman dan sempitnya lahan menyebabkan anjing tidak

punya ruang gerak yang cukup. Kurangnya gerak (*exercise*) meningkatkan risiko anjing mengalami obesitas, khususnya bangsa anjing sedang.

Aktivitas fisik dibedakan menjadi dua macam, yaitu aktivitas fisik sehari-hari dan aktivitas fisik karena *exercise*. Aktivitas fisik sehari-hari meliputi aktivitas fisik di rumah, tempat kerja maupun dalam perjalanan seperti membersihkan rumah, sedangkan aktivitas karena *exercise* adalah latihan fisik yang dapat digolongkan dalam cabang olahraga tertentu maupun tidak seperti lari, squat, bersepeda, atau angkat beban. *Exercise* dapat didefinisikan sebagai rangkaian gerakan yang dapat melatih fisik dan psikis untuk meningkatkan kesehatan (Candrawati, 2013). *Exercise* terdiri atas pelatihan kesehatan kardiovaskuler, kekuatan, dan daya tahan serta fleksibilitas (McGraw, 2017).

Aktivitas fisik pada respon akut dibagi menjadi dua yaitu, aerobik dan anaerobik. Aktivitas aerobik adalah kegiatan menggerakkan otot besar dalam suatu irama dan periode tertentu dan menghasilkan metabolisme aerob contohnya lari dan berenang, sedangkan aktivitas anaerobik adalah kegiatan yang membutuhkan intensitas dan kecepatan tinggi serta menghasilkan oksigen minimal contohnya latihan beban serta lari jarak pendek (Candrawati, 2013).

Pada individu yang melakukan latihan secara teratur terjadi peningkatan antioksidan yang lebih besar daripada radikal bebas sehingga stres oksidatif akan menurun. Kapasitas aerobik yang tinggi secara signifikan meningkatkan aktivitas katalase dan superoksida dismutase di otot. Latihan daya tahan yang dilakukan secara teratur menurunkan tingkat hidrogen peroksida di mitokondria yang secara



potensial akan mengurangi stres oksidatif dan meningkatkan sistem pertahanan antioksidan (Purnomo, 2011).

Aktivitas latihan daya tahan yang melelahkan pada orang yang tidak terlatih menyebabkan terjadi peningkatan produksi oksidan pada otot yang aktif bergerak (Purnomo, 2011). Telah ditemukan penelitian bahwa pada pelari terlatih memiliki kadar aktivitas enzim eritrosit (superoksida dismutase, glutathione peroksidase, dan katalase) lebih tinggi dibandingkan subjek yang tidak terlatih serta kadar MDA yang menurun disebabkan peningkatan antioksidan endogen yang optimal sehingga terjadi keseimbangan antara prooksidan dan antioksidan (Candrawati, 2013). Aktivitas latihan yang dilakukan secara tidak teratur menyebabkan peningkatan oksidan yang lebih besar daripada antioksidannya sehingga terjadi peningkatan stres oksidatif dan menjadi faktor risiko aterosklerosis (Al-Mamari, 2017).

### 2.1.3 Patofisiologi Obesitas

Obesitas terjadi apabila asupan energi melebihi penggunaannya sebagai akibat perubahan genetik maupun lingkungan. Kondisi dan aktivitas menyimpan kelebihan energi di jaringan adiposit dikomunikasikan ke sistem saraf sentral melalui mediator leptin dan sinyal lain (Rasjad, 2006). Asupan dan pengeluaran energi tubuh diatur oleh mekanisme saraf hormonal. sel-sel adiposa akan berkomunikasi dengan pusat hipotalamus yang mengontrol selera makan dan pengeluaran energi dengan cara pengeluaran leptin yang merupakan salah satu jenis sitokin. Energi yang tersimpan didalam sel-sel adiposa akan mengalami

reduksi dan mengakibatkan berat badan berkurang sehingga ekuilibrium tercapai (Marsen, 2009).

#### 2.1.4 Metabolisme Lemak

Lipid utama terdiri atas kolesterol, trigliserida, phospolipid dan free fatty acid. Lipid bersifat hidrofobik sehingga dalam sirkulasinya dalam darah dalam bentuk kompleks yaitu lipid-protein atau lipoprotein (Kurnadi, 2002).

Lipoprotein berdasarkan densitasnya terdiri atas : kilomikron, VLDL, LDL dan HDL. Lipoprotein ini mempunyai komposisi dan fungsi yang berbeda-beda. Kandungan terbanyak dari HDL adalah protein, sedangkan pada LDL kandungan terbanyaknya yaitu kolesterol dan phospolipid (Ontoseno, 2005).

Metabolisme lipid dan lipoprotein dalam tubuh terbagi atas :

##### 1. *Ekstrahepatic pathway*

Kolesterol dan Free fatty acid yang masuk ke dalam tubuh melalui asupan makanan akan diserap di intestinal mikrovili dimana kolesterol akan diubah menjadi trigliserida dan kolesterol ester. Kedua zat tersebut kemudian dikemas dalam bentuk kilomikron dan disekresi ke dalam sistem limfatik dan memasuki sirkulasi sistemik. Trigliserida terhidrolss di kapiler jaringan lemak dan otot yang kemudian berubah menjadi asam lemak bebas (mono dan digliserida) dan kilomikron remnan, sehingga ukuran dari kilomikron berkurang sehingga ditransfer menjadi HDL. Dalam hati kilomikron remnan tersebut akan dimetabolisme sehingga menghasilkan kolesterol bebas (Ontoseno, 2005).

##### 2. *Endogenous pathway*

Jalan ini dimulai dengan sintesa VLDL oleh hepar. Dalam sirkulasi, trigliserida di VLDL akan mengalami hidrolisis oleh enzim lipoprotei lipase (LPL) dan VLDL berubah menjadi IDL yang akan juga terhidrolisis menjadi LDL. Sebagian dari kolesterol LDL akan dibawa ke hati dan jaringan strerodogenik lainnya seperti kelenjar adrenal, testis, dan ovarium yang mempunyai reseptor untuk LDL. Sebagian lain dari kolesterol LDL akan mengalami oksidasi dan ditangkap oleh reseptor scavenger A (SR-A) di makrofag. Semakin banyak kadar LDL dalam plasma darah, semakin banyak LDL yang mengalami oksidasi dan ditangkap oleh sel makrofag (Adam, 2005). Ketika hal ini terjadi secara terus menerus, kolesterol akan menumpuk pada sel makrofag dan membentuk plak yang bercampur dengan protein dan ditutupi oleh sel otot dan kalsium kemudian berkembang menjadi arterosklerosis (Almatsier, 2006).

Metabolism sebaliknya adalah metabolisme *reverse cholesterol transport* yang diperankan oleh HDL, dalam hal ini HDL mengangkut kolesterol dari sel makrofag kembali ke hati yang nantinya akan dibuang dalam bentuk asam empedu. HDL yang mengandung apolipoprotein (apo) A, C dan E dan disebut HDL *nascent* dilepaskan. HDL *nascent* berbentuk bulat gepeng dan bertugas untuk mengambil kolesterol bebas yang terdapat pada makrofag. Kolesterol bebas akan diesterifikasi menjadi ester kolesterol oleh enzim *lecithin cholesterol acyltransferase* (LCAT) dan HDL *nascent* berubah menjadi HDL dewasa yang berbentuk bulat. Ester kolesterol yang dibawa oleh HDL akan mengambil dua jalur antara jalur pertama ialah jalur menuju hati yang nantinya akan ditangkap

oleh reseptor kolesterol-HDL yaitu *scavenger receptor class B type 1* dikenal dengan SR-B1. Jalur kedua adalah ester kolesterol dalam HDL akan dibawa menuju hati dengan cara dipertukarkan dengan trigliserida dari VLDL dan LDL dengan bantuan enzim *cholesterol ester transfer protein* (CETP) (Adam, 2005). Enzim *cholesterol ester transfer protein* (CETP) merupakan glikoprotein plasma. Partikel HDL ini kemudian akan lebih banyak mengandung trigliserida dan LDL lalu dibawa kembali ke hati (Raymond, 2013).

## 2.2 Hewan Model Tikus (*Rattus norvegicus*) Obesitas

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) merupakan salah satu hewan percobaan yang banyak digunakan di laboratorium karena dapat berkembang biak dalam jumlah besar dan cepat. Kelebihan penggunaan tikus putih (*Rattus norvegicus*) sebagai hewan coba diantaranya : tidak mudah muntah karena struktur anatomi yang tidak biasa pada esophagus yang bermuara ke dalam empedu dan tidak mempunyai kantung empedu (Kusumawati, 2004). Klasifikasi tikus putih (*Rattus norvegicus*) menurut Krinke (2000) adalah sebagai berikut :

Kingdom	: Animalia
Phylum	: Chordata
Sub Phylum	: Vertebrata
Classis	: Mammalia
Ordo	: Rodentia
Famili	: Muridae
Genus	: Rattus

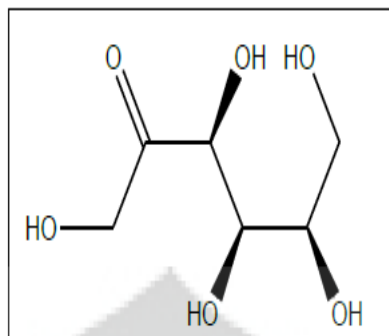
Spesies : *Rattus norvegicus* L

Mutiyani (2005) menyatakan, tikus dengan umur enam hingga delapan minggu masih belum dipengaruhi oleh hormon pertumbuhan ataupun seksual. Pemilihan tikus dengan jenis kelamin jantan dilakukan karena tikus jantan dapat memberikan hasil penelitian yang lebih stabil. Kondisi tersebut terjadi karena tidak adanya pengaruh siklus reproduksi seperti pada tikus betina (misalnya kebuntingan) yang banyak dipengaruhi oleh peran hormon estrogen yang juga memiliki pengaruh terhadap kolesterol di dalam darah, dengan demikian kadar estrogen dalam tikus betina relatif lebih tinggi daripada tikus jantan, sehingga kadar kolesterol tidak banyak dipengaruhi oleh variasi hormon yang dihasilkan (Kusumawati, 2004). Kondisi hormonal tikus jantan menurut Faridah dkk., (2011) juga relatif stabil sehingga tidak banyak mempengaruhi metabolisme tubuh.

### 2.3 High Fructose Diet 60%

Induksi obesitas pada Tikus (*Rattus norvegicus*) dapat menggunakan High Fructose Diet 60% (Angelo et al., 2005). Fruktosa merupakan monosakarida yang terdiri atas 6 karbon (heksosa) yang merupakan isomer glukosa ( $C_6H_{12}O_6$ ) dan mengandung gugus karbonil sebagai keton sebagaimana **Gambar 2.1** (Prahastuti, 2011). Kandungan energi dalam 1 gram fruktosa sama dengan karbohidrat yang lain, yaitu sebesar 4,1 kkal/gram (Marzuqi dan Anjusary, 2013).



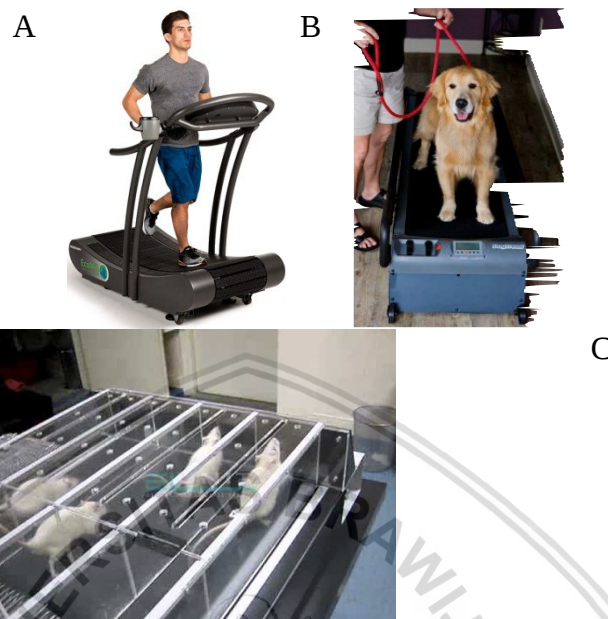


**Gambar 2.1** Struktur fruktosa (Prayogo, 2012)

Metabolisme terhadap fruktosa dilakukan oleh enzim fruktokinase. Fruktokinase adalah enzim yang memfosforilasi fruktosa menjadi fruktosa-1fosfat dengan menggunakan ATP. Enzim ini banyak terekspresi pada hepar, epitel intestinal, sel adiposit dan endotelium vaskuler. Fruktosa-1fosfat diubah menjadi dihidroksiaseton fosfat dan gliseraldehid 3-fosfat yang merupakan bahan untuk membentuk gliserol-3fosfat dan asetil-KoA. Kemudian asetil-KoA. diubah menjadi asil-KoA, berikatan dengan gliserol-3fosfat membentuk trigliserida. Akumulasi trigliserida dalam hepar menyebabkan resistensi insulin dan meningkatkan pembentukan VLDL (Prahastuti, 2011).

VLDL akan mengalami hidrolisis oleh lipoprotein lipase di dalam pembuluh darah, menghasilkan IDL dan LDL. Partikel IDL dapat berikatan dengan reseptor VLDL ke hati dan dikonversi menjadi LDL. Selanjutnya partikel LDL mengangkut kolesterol dan trigliserida sisa ke jaringan atau sel tubuh dan diserap ke dalam sel (Rahayu, 2007). LDL adalah lipoprotein yang merupakan alat transpor kolesterol dan trigliserida dari hepar ke jaringan perifer (Pusparini, 2006).

## 2.4 Aktivitas Fisik Menggunakan Treadmill



**Gambar 2.2** Penggunaan *treadmill* pada manusia (A), hewan kesayangan (B) dan hewan coba (C)

*Treadmill* merupakan salah satu alat ergometer yang paling sering digunakan. Ergometer adalah alat olahraga yang intensitas kerjanya dapat dikontrol dan diukur (Cooper, 2000). Selain pada manusia, treadmill juga digunakan untuk hewan kesayangan dan hewan coba untuk penelitian yang berhubungan dengan beberapa penyakit seperti obesitas (Darmono, 2015) dan penyakit pada jantung (Wang, 2010).

Desain dari mesin treadmill adalah hal yang penting karena dapat mempengaruhi perilaku hewan berjalan sehingga dapat menentukan keberhasilan penelitian. Tikus yang berjalan diatas treadmill harus mampu mempertahankan traksi yang baik ketika berjalan atau berlari, untuk mencegah tergelincir. Permukaan lantai treadmill tidak harus berpori dan harus cukup lembut untuk meminimalkan cedera pada kaki. Sabuk treadmill terbuat dari bahan yang kuat

dan mudah dibersihkan sedangkan motor treadmill dapat menghasilkan berbagai putaran per menit (rpm) (Kregel *et al.*, 2006).

Tikus dapat berjalan lebih dari 70 m/menit. Wisloff *et al.* (2001) menyebutkan bahwa tingkah laku alami dari tikus adalah periode berhenti dan membaui daerah sekitar ketika berlari. Oleh karena itu, mereka menggunakan panjang lintasan 70 cm yang memungkinkan tikus untuk menghindari *electrical grid* yang berada dibelakang masing-masing jalur. *Electrical grid* yang diberikan berupa aliran listrik sebesar 10 sampai 30 volt dengan intensitas 0,5 ampere (Kregel *et al.*, 2012).

## 2.5 Pembentukan Energi Saat Aktivitas Fisik

Aktivitas fisik adalah gerakan tubuh yang dihasilkan oleh otot skeletal dan membutuhkan energi. Terdapat dua macam aktivitas fisik yaitu aktivitas fisik aerobik dan aktivitas fisik anaerobik. aktivitas aerobik memerlukan oksigen untuk membantu pembakaran sumber energi, sedangkan aktivitas anaerobik memiliki intensitas tinggi yang memerlukan energi secara cepat dalam waktu singkat namun tidak dapat dilakukan secara terus menerus. Proses metabolisme energi didalam tubuh bertujuan untuk mensintesis molekul ATP, dalam proses ini dapat dilakukan secara aerobik dan anaerobik. Proses metabolisme energi secara aerobik dilakukan dengan cara pembakaran simpanan karbohidrat, lemak, dan protein, sedangkan metabolisme anaerobik dilakukan tubuh melalui hidrolisis *phosphocreatinin* (PCr) serta glikolisis glukosa secara anaerobik (Hasyim, 2010).

Simpanan karbohidrat berupa glukosa darah atau glikogen otot serta simpanan lemak dalam bentuk trigliserida adalah sumber energi utama saat dilakukan aktivitas fisik. Karbohidrat yang dikonsumsi akan terkonversi menjadi glukosa dan tersimpan sebagai glikogen dalam hepar dan otot. Glukosa atau glikogen otot akan mengalami glikolisis yang dapat menghasilkan molekul ATP serta asam piruvat. Asam piruvat yang terbentuk akan diubah menjadi Asetil-KoA dalam mitokondria dan masuk ke dalam siklus asam sitrat untuk diubah menjadi ATP, FADH, NADH, dan karbondioksida (CO<sub>2</sub>). Proses metabolisme energi ini akan menghasilkan 38 molekul ATP (Benardot, 2006).

Metabolisme energi yang berasal dari simpanan lemak dilakukan melalui proses lipolisis dari trigliserida. Trigliserida di dalam tubuh akan disimpan di dalam jaringan adiposa (*adipose tissue*) serta di dalam sel-sel otot (Intramuscular triglycerides). Saat proses lipolisis, trigliserida akan dikonversi menjadi asam lemak (*fatty acid*) dan gliserol. Setiap satu molekul trigliserida akan terbentuk tiga molekul asam lemak dan satu molekul gliserol. Asam lemak kemudian akan dipecah menjadi unit kecil untuk menghasilkan energi (ATP) di dalam mitokondria sel melalui proses  $\beta$ -oksidasi, sedangkan gliserol akan masuk ke dalam siklus metabolisme untuk diubah menjadi glukosa atau asam piruvat (Benardot, 2006).

## 2.6 Transport Lemak

Kolesterol memiliki sifat hidrofobik, sehingga untuk transport di dalam darah diperlukan protein pengangkut yaitu apolipoprotein. Ikatan antara

kolesterol dengan protein pengangkut ini membentuk suatu lipoprotein. Ada empat jenis lipoprotein didalam darah antara lain (Kosasih, 2008) :

a. Kilomikron

Komponen utama dari kilomikron adalah trigliserida sebanyak 85-90% dari makanan dan kolesterol sebanyak 6%. Fungsi kilomikron adalah melakukan transfer lemak dari dalam usus. Kilomikron yang dihasilkan di dalam usus masuk ke dalam sirkulasi sistemik melalui saluran limfatik, dalam proses ini, trigliserida dihidrolisis oleh lipoprotein lipase, yakni suatu enzim yang berada di permukaan endotel. Kilomikron remnan merupakan hasil akhir dari degradasi kilomikron dalam sirkulasi. Partikel ini memiliki protein permukaan spesifik yaitu apoprotein B-48 dan E. Apoprotein E ditemukan dalam reseptor di dalam membran plasma hepar. Partikel remnan kaya kolesterol yang berasal dari makanan, diikat dan diinternalisasi kemudian didegradasi oleh enzim lisozom. Dengan proses ini kolesterol yang berasal dari makanan akan dibebaskan ke hepar.

b. *Very-Low Density Lipoprotein* (VLDL)

*Very Low-Density Lipoprotein* (VLDL) disebut juga  $\beta$  lipoprotein, terdiri dari protein (8-9%) dan kolesterol (19%) dibentuk di hepar dan sebagian di usus. *Very-Low Density Lipoprotein* (VLDL) terutama berasal dari hepar dan memiliki fungsi untuk transport trigliserida yang dibentuk dalam jaringan, kolesterol yang disintesis di dalam tubuh, dan dari makanan. Trigliserida didalam VLDL sisa atau Intermediate Density Lipoprotein mengandung banyak apoprotein B100 dan apoprotein E. *Very-Low Density Lipoprotein* (VLDL) sisa ini secara langsung

akan dikeluarkan dari sirkulasi oleh interaksinya dengan reseptor apoprotein B/E atau dikonversi menjadi LDL melalui enzim lipase hepatic disertai dengan pengeluaran trigliserida dan apoprotein E.

c. Low Density Lipoprotein (LDL)

Low-Density Lipoprotein (LDL) atau disebut juga dengan  $\beta$  lipoprotein terdiri dari protein (20%) dan kolesterol (21%). Kolesterol LDL menahan kolesterol dan apoprotein B100 yang umumnya berasal dari dalam VLDL, sehingga LDL kaya akan kolesterol dan apoprotein B100. Low-Density Lipoprotein (LDL) dibersihkan dari sirkulasi dengan cara berikatan dengan reseptor apoprotein B100 atau apolipoprotein E pada membran plasma di hepar dan jaringan ekstrahepatik. Umumnya kolesterol dan apoprotein B100 dikeluarkan melalui hepar.

d. High-Density Lipoprotein (HDL)

*High-Density Lipoprotein* (HDL) disebut juga  $\alpha$  lipoprotein yang dibentuk oleh hepar dan usus. Fungsi HDL mentransfer kolesterol dari perifer ke hepar, zat tersebut dimetabolisme dan selanjutnya akan diekskresikan. Sebagian besar kolesterol ditemukan dalam bentuk teresterifikasi. Kolesterol diangkut di dalam lipoprotein dan proporsi terbesar kolesterol terdapat di dalam LDL. Ketika jumlah kolesterol di dalam sel meningkat, maka jumlah reseptor LDL akan menurun, sedangkan ketika sel membutuhkan banyak kolesterol maka jumlah reseptor LDL akan meningkat. Sistem ini akan mengatur agar jumlah kolesterol dalam sel tetap konstan (Erinda, 2009).



## 2.7 *Low Density Lipoprotein (LDL)*

LDL merupakan lipoprotein yang banyak mengandung lemak dan protein. Kandungan protein pada LDL berjumlah 21% sedangkan kandungan lemak berjumlah 78%. Kandungan lemak ini terdiri dari 11% trigliserida, 45% kolesterol, 22% fosfolipid dan 1% lemak bebas. LDL merupakan bentukan dari VLDL (Estiani, 2003).

LDL berasal dari hasil metabolisme kolesterol VLDL. VLDL merupakan prekursor IDL, VLDL menuju ke sirkulasi darah dengan membawa kolesterol dan trigliserida. VLDL yang kehilangan trigliserida disebut IDL. IDL merupakan prekursor LDL, IDL akan mengalami lipolisis oleh LPL dan berubah menjadi LDL (Wahyu, 2009). LDL yang selanjutnya diambil oleh reseptor LDL di hepar dan jaringan ekstrahepatik (Erinda, 2009).

Kolesterol merupakan prekursor senyawa steroid di dalam tubuh seperti kortikosteroid, hormon seks, asam empedu, dan vitamin D. Kolesterol merupakan komponen semua sel di dalam tubuh. LDL berfungsi mendistribusikan kolesterol dari hati ke sel perifer di seluruh tubuh (setyaji, 2011).

Hariyanto dkk (2009) menyatakan apabila dalam diet mengandung terlalu tinggi lemak atau kolesterol maka akan terjadi peningkatan pada konsentrasi LDL. Pada kasus obesitas dikatakan dapat terjadi gangguan pada regulasi asam lemak yang akan meningkatkan kadar trigliserida dan ester kolesterol dan LDL sekunder. Lipoprotein LDL mengangkut kurang lebih 70-80% kolesterol dari

kolesterol total. Dalam kejadian fisiologis, uptake LDL pada sel-sel perifer terjadi bila ada reseptor LDL (Dhevianti, 2009).

Reseptor LDL akan berkurang pada keadaan tertentu, seperti pada kasus obesitas dan hiperkolesterolemia. Banyaknya LDL yang tidak tertangkap oleh reseptor LDL, akan mengakibatkan kadar LDL meningkat dan akan lebih lama berada dalam sirkulasi darah hingga kemungkinan untuk teroksidasi menjadi lebih besar. Oksidasi LDL juga dapat disebabkan adanya kolesterol dalam darah yang berlebih. Kondisi tersebut mempengaruhi sintesa asam empedu yang mempengaruhi sintesa lemak dalam tubuh. Ambang batas normal LDL pada tikus adalah 7-27,2% mg/dL. Apabila angka LDL melebihi nilai tersebut maka hal ini menunjukkan kondisi abnormal (Herwiyarirasanta, 2010).

Menurut Baraas (2003), bahwa kolesterol dapat meningkat karena beberapa hal salah satunya diet tinggi lemak, sehingga tubuh tidak mampu mengendalikannya, peningkatan kolesterol secara tidak langsung akan meningkatkan kadar LDL dalam darah.

## 2.8 ***High Density Lipoprotein (HDL)***

*High Density Lipoprotein (HDL)* merupakan partikel dengan ukuran struktur, dan bentuk yang kompleks. Apolipoprotein A-1 (ApoA-1) adalah protein utama HDL. ApoA-1 menerima lipid untuk membentuk pra- $\beta$  yang merupakan bentuk immature HDL atau HDL *nascent*. *High Density Lipoprotein (HDL)* matang terbentuk karena adanya interaksi dengan enzim, faktor transfer,

dan reseptor seluler (Magnadottir dan Lange, 2004; Chonca dkk., 2003; Villarroel dkk., 2007; Nielsen dkk., 2006).

Biosintesis HDL merupakan suatu proses yang cukup kompleks dan melibatkan sintesis dan sekresi komponen protein utama HDL yang disertai akusisi sebagian besar lipid ekstraseluler (fosfolipid dan kolesterol) dan pembentukan HDL matang. Apolipoprotein (APO) HDL utama adalah ApoA-1 dan ApoA-II, ataupun keduanya diperlukan untuk biosintesis HDL secara normal. Apolipoprotein A-1 disintesis baik di usus maupun di hepar. Sintesis ApoA-1 dalam hepar secara berlebihan akan meningkatkan level HDL secara signifikan dan menghambat perkembangan bahkan regresi arterosklerosis pada tikus (Rubin dkk.,1991; Plump dkk.,1994; Tangirala dkk.,1999)

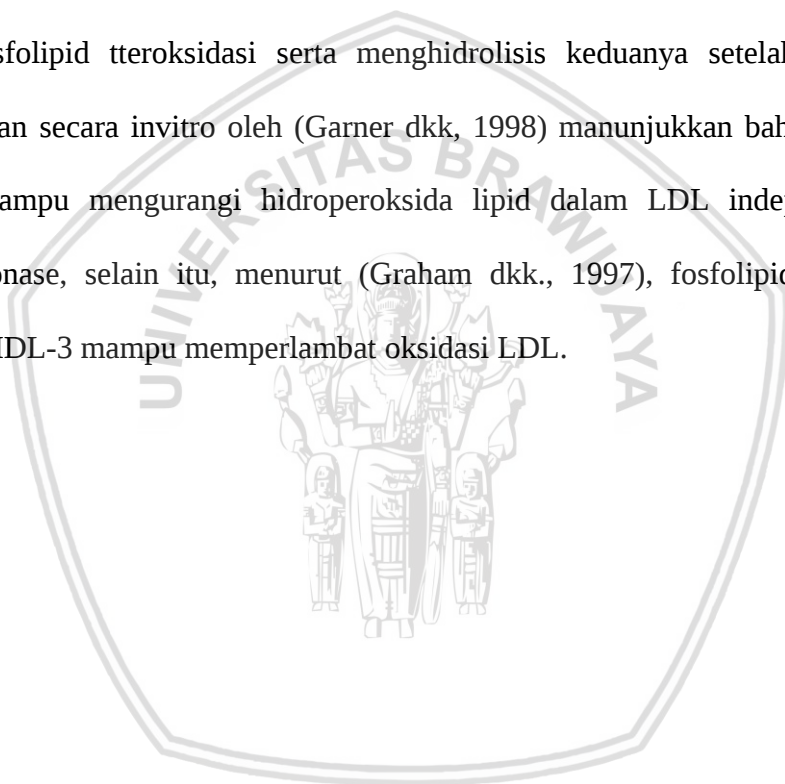
Apolipoprotein A-II (ApoA-II) merupakan 20% bagian protein HDL, terdapat pada kurang lebih dua pertiga dari partikel HDL pada manusia dan disintesis hanya di dalam hepar. Delesi gen ApoA-II pada hewan model tikus mampu mengurangi kadar HDL cukup nyata (Weng dan Breslow.,1996) Hal ini menunjukkan ApoA-II juga diperlukan untuk biosintesis dan metabolisme HDL dalam kondisi normal.

Perkembangan HDL matang memerlukan esterifikasi kolesterol untuk membentuk kolesterol ester (CE) dan inti lipid hidrofobik HDL. *High density lipoprotein-cholesterol ester* (HDL-CE) dibentuk oleh aksi *lecithin cholesterol acyltransferase* (LCAT), dan enzim HDL-associated yang mengkatalis transfer asam lemak menjadi kolesterol bebas. *Cholesterol acyltransferase* (LCAT) sangat penting untuk metabolisme ApoA-1 serta ApoA-II dengan cepat

(Kuivonhoven, 1997;Rader,1994). Kondisi sebaliknya, overekspresi LCAT menurut (Francone dkk, 1995) mampu menyebabkan peningkatan substansi HDL. *Cholesterol acyltransferase* (LCAT) berdasarkan penelitian yang dilakukan (Francone dkk., 1995) memiliki peran penting dalam proses *reverse cholesterol transport* (RCT) dengan menghasilkan kolesterol bebas dari sel untuk HDL.

Fungsi paling umum partikel HDL yang berhubungan dengan kemampuannya mengeliminasi dan membuang kolestrol dari sel-sel dan berhubungan dengan ApoA-1 adalah sebagai antiaterogenik. Fungsi penting HDL lainnya adalah memfasilitasi eliminasi kolesterol dari makrofag pembuluh darah dan jaringan perifer lainnya bersama dengan transfer CE ke dalam plasma atau protein aseptor hepar. Fungsi HDL lainnya adalah kolesterol efflux yang dapat terjadi melalui beberapa mekanisme termasuk difusi pasif kolesterol bebas dari makrofag, dengan diikuti esterifikasi oleh *lechitine* (yaitu *cholesterol acyltransferase* dengan HDL); transportasi kolesterol reseptor B1 pada permukaan dinding pembuluh; dan peran paling penting lainnya yaitu peningkatan lipid dengan *ATP-binding cassette transporter A1* (ABCA1) pada dinding pembuluh yang berperan dalam penerimaan kolesterol bebas, membentuk pra- $\beta$  HDL matang melalui esterifikasi untuk diubah menjadi *a-migrating* HDL (Brewer, 2004). Selain berperan dalam *reverse cholesterol transport* (RCT), HDL juga memiliki peran sebagai antioksidan, anti-inflamasi dan antitrombotik yang berperan penting dalam efek antiaterogenik.

Peran antioksidan HDL adalah dengan menghambat fosfolipid maupun mengurangi aktivitas LDL termodifikasi (Watson dkk., 1995). Beberapa komponen HDL yang berkontribusi sebagai efek antioksidan termasuk ApoA-1, dengan empat enzim lainnya termasuk peroxonase 1 dan *lecithine* utama (*cholesterol acyltransferase*) (Navab dkk., 2001). Watson dkk (1995) menyatakan, peroxonase 1 mampu mencegah pembentukan hidropoksida lipid dan fosfolipid teroksidasi serta menghidrolisis keduanya setelah terbentuk. Penelitian secara invitro oleh (Garner dkk, 1998) menunjukkan bahwa ApoA-1 juga mampu mengurangi hidropoksida lipid dalam LDL independen dari peroxonase, selain itu, menurut (Graham dkk., 1997), fosfolipid (terutama) fraksi HDL-3 mampu memperlambat oksidasi LDL.










## BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

### 3.1 Kerangka Konseptual Penelitian



**Gambar 3.1** Kerangka konseptual

**Keterangan :**

-  : variabel kontrol
-  : variabel bebas
-  : variabel terikat
-  : efek induksi HFD (High-Fructose Diet)
-  : efek aktivitas fisik menggunakan tread
-  : menstimulasi
-  : menghambat

Hewan model tikus (*Rattus norvegicus*) diinduksi obesitas menggunakan *high-fructose diet* (HFD). Fruktosa yang masuk ke dalam tubuh akan



dimetabolisme oleh enzim fruktokinase yang menggunakan ATP untuk memfosfolirasi fruktosa menjadi *fruktosa-1fosfat*. *Fruktosa-1fosfat* akan diubah menjadi dihidroksiaseton *fosfat* dan *gliseraldehid-3fosfat* yang merupakan bahan untuk pembentukan *gliserol-3fosfat* dan *asetil-KoA*. Selanjutnya *asetil-KoA* akan diubah menjadi *asil-KoA*. Fruktosa menstimulasi lipogenesis dengan menyediakan atom karbon *gliserol-3fosfat* dan *asil-KoA* membentuk trigliserida di hepar (Prahastuti, 2011).

Peningkatan kadar trigliserida dalam hepar menyebabkan pembentukan *Very-Low Density Lipoprotein* (VLDL). *Very-Low Density Lipoprotein* (VLDL) dan *Intermediete-density Lipoprotein* (IDL) akan membentuk *Low-Density Lipoprotein* (LDL) yaitu lipoprotein yang merupakan alat transport kolesterol dari hepar ke jaringan perifer (Pusparini, 2006). Peningkatan trigliserida tersebut mengakibatkan kolesterol diubah menjadi LDL. Akumulasi LDL selanjutnya mengakibatkan penimbunan sel adiposa. Jaringan adiposa tersebut merupakan jaringan lemak yang berperan sebagai penyimpanan kelebihan lemak dalam bentuk trigliserida. Akumulasi jaringan adiposa di seluruh jaringan tubuh menyebabkan terjadinya obesitas diikuti pula dengan kenaikan atau peningkatan berat badan. (Prahastuti, 2011).

Adanya aktivitas fisik akan meningkatkan kebutuhan energi yang dipenuhi dari proses metabolisme cadangan energi dalam tubuh seperti lemak dan trigliserida. Melalui proses lipolisis, trigliserida akan diubah menjadi asam lemak dan gliserol. Asam lemak akan dipecah melalui proses  $\beta$ -oksidasi untuk menghasilkan energi (ATP), sedangkan gliserol akan masuk ke dalam sirkulasi

darah menuju hati untuk diubah menjadi glukosa atau asam piruvat (Jeukendrup dan Gleeson, 2004). Pemecahan trigliserida akan menyebabkan berkurangnya jaringan adiposa di seluruh tubuh sehingga menurunkan kondisi obesitas yang diikuti dengan penurunan berat badan.

Kadar trigliserida yang menurun akan menyebabkan pembentukan VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*) berkurang sehingga produksi dan transportasi trigliserida oleh LDL (*Low Density Lipoprotein*) menurun. *High Density Lipoprotein* yang berfungsi membawa kolesterol menuju hati untuk memindahkan kolesterol yang berlebih dan membawa kelebihan kolesterol tersebut untuk dimetabolisme menjadi garam empedu. Fungsi pemindahan kolesterol dari jaringan ini menyebabkan hubungan yang berbanding terbalik antara konsentrasi HDL dalam plasma (Adam, 2005).

### 3.2 Hipotesis Penelitian

Hipotesis yang dapat diajukan adalah aktivitas fisik menggunakan *treadmill* pada tikus (*Rattus norvegicus*) model obesitas induksi *High-Fructose Diet* 60% dapat meningkatkan aktivitas *High Density Lipoprotein* darah dan menurunkan kadar *Low Density Lipoprotein* darah.

## BAB 4 METODE PENELITIAN

### 4.1 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian akan dilakukan pada bulan April 2016 sampai bulan Agustus 2016. Tempat pemeliharaan hewan coba dilakukan di Laboratorium Fisiologi Hewan Coba Universitas Islam, pemeriksaan kadar LDL dan HDL dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.

### 4.2 Alat dan Bahan

#### 4.2.1 Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain : kandang tikus berupa bak plastik dan tutup kandang dari kawat, botol minum tikus, sekam berupa parutan kayu halus, tempat makan tikus, *treadmill* khusus hewan coba, sarung tangan, spuit 5 cc, micro tube 1,5 mL, kapas, sterofoam, vacuotainer, timbangan digital, *centrifuge* (Thermoscientific Sorvall Biofuge Primo R Centrifuge®), *micropipette* ukuran 10-100 µL, spektrofotometer (Genesys 10 UV-Visible Spectrophotometers), *cooler box*, tisu, dan *dissecting set*.

#### 4.2.2 Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan strain Wistar sebanyak 24 ekor umur enam sampai delapan minggu dengan berat badan 100-150 g, *aquades*, *natrium klorida* (NaCl) fisiologis 0,9%, Reagen A (*Good's Buffer*, *cholesterol oxidase*, *peroxidase*, *N,N-bis(4-sulfobutyl)-m-toluidine* (DSBmT) dan *accelerator*), Reagen B (*Good's Buffer*, *cholesterol esterase*, *4-aminoantipyrine*, *ascorbat oxidase*, dan detergen), *buffer phosphate*, *magnesium chloride*, *4-chloropenol*, *lipase*, *glycerol kinase*, *glycerol-*

3-phosphate, pakan standar babi *starter* (Pokphand 551), fruktosa, serum tikus perlakuan.

### 4.3 Tahapan Penelitian

#### 4.3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini bersifat eksperimental menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL), yaitu rancangan penelitian yang dipergunakan apabila media yang dipergunakan dalam penelitian sama atau dianggap seragam (Kusriningrum, 2008). Hewan coba dibagi menjadi enam kelompok perlakuan yang terdiri dari :

**Tabel 4.1.** Rancangan Kelompok Penelitian

Variabel yang diamati	Ulangan			
Kadar High Density Lipoprotein dan Low Density Lipoprotein	1	2	3	4
Kelompok K1 (kontrol negatif)				
Kelompok K2 (kontrol positif/tikus obesitas)				
Kelompok K3 (tikus obesitas dengan aktivitas fisik menggunakan <i>treadmill</i> 5 menit/hari selama 14 hari)				
Kelompok K4 (tikus obesitas dengan aktivitas fisik menggunakan <i>treadmill</i> 10 menit/hari selama 14 hari)				
Kelompok K5 (tikus obesitas dengan aktivitas fisik menggunakan <i>treadmill</i> 15 menit/hari selama 14 hari)				
Kelompok K6 (tikus obesitas dengan aktivitas fisik menggunakan <i>treadmill</i> 20 menit/hari selama 14 hari)				

Hewan coba tikus (*attus norvegicus*) yang akan dipergunakan dalam penelitian harus memenuhi dua kriteria, yaitu :

- a. Kriteria inklusi, yaitu persyaratan umum yang harus dipenuhi oleh subyek penelitian/populasi agar dapat diikutsertakan dalam penelitian. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah tikus (*Rattus norvegicus*) strain Wistar jantan, berat badan 150-200 gram, umur 6-8 minggu, indeks obesitas Lee >0,3 setelah induksi HFD 60%, sehat dan tidak cacat.
- b. Kriteria eksklusi atau kriteria penolakan, yaitu keadaan yang menyebabkan subyek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi tetapi tidak dapat diikutsertakan dalam penelitian. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah tikus yang obesitas sebelum induksi HFD 60%, tikus dengan gen *ob/ob*, sakit dan cacat.
- c. Hewan coba diadaptasi selama 7 hari untuk menyesuaikan dengan kondisi di laboratorium. Jumlah hewan coba yang diperlukan dihitung menggunakan rumus sebagai berikut (Kusriningrum, 2008) :

$$p(n-1) \geq 15$$

$$6(n-1) \geq 15$$

$$6n-6 \geq 15$$

$$6n \geq 21$$

$$n \geq 21/6$$

$$n \geq 3,5 \text{ (dibulatkan menjadi 4)}$$

Keterangan:

p =jumlah perlakuan

$n$  = jumlah minimal ulangan yang diperlukan

Berdasarkan perhitungan diatas, dapat diambil kesimpulan bahwa dalam enam kelompok perlakuan diperlukan minimal empat kali pengulangan sehingga hewan coba yang dibutuhkan sebanyak 24 ekor. Sehingga dalam satu kelompok perlakuan terdapat 4 ekor hewan coba tikus (*Rattus norvegicus*).

#### 4.3.2 Variabel Penelitian

Adapun variabel yang diamati dalam penelitian ini adalah :

Variabel bebas : durasi waktu aktivitas fisik menggunakan *treadmill* selama 2,5 menit/hari, 5 menit/hari, 7,5 menit/hari, dan 10 menit/hari yang dibagi menjadi 2 kali sehari dengan kecepatan 20 meter/menit, induksi *high-fructose diet* (HFD) 60%.

Variabel terikat : kadar LDL dan HDL tikus.

Variabel kontrol : jenis kelamin, umur, berat badan tikus *Rattus norvegicus* strain Wistar, pakan, minum, dan kandang.

#### 4.4 Prosedur Kerja

##### 4.4.1. Persiapan Hewan Percobaan

Hewan coba tikus (*Rattus norvegicus*) dibagi menjadi 6 kelompok perlakuan dan setiap kelompok terdapat 4 tikus, yaitu kelompok 1 adalah tikus yang tidak diberi perlakuan (kontrol negatif/K-), kelompok 2 adalah tikus obesitas (kontrol positif/K+), kelompok 3 adalah tikus obesitas dan diberikan perlakuan aktivitas fisik menggunakan *treadmill* selama 5 menit/hari,



kelompok 4 adalah tikus obesitas dan diberikan perlakuan aktivitas fisik menggunakan *treadmill* selama 10 menit/hari, kelompok 5 adalah tikus obesitas dan diberikan perlakuan aktivitas fisik menggunakan *treadmill* selama 15 menit/hari dan kelompok 6 adalah tikus obesitas dan diberikan perlakuan aktivitas fisik menggunakan *treadmill* selama 20 menit/hari.

Perlakuan masing-masing dibagi menjadi dua waktu dalam satu hari. Skema penelitian dapat dilihat pada **Lampiran 2**. Sebelum mendapatkan perlakuan, hewan model tikus (*Rattus norvegicus*) diadaptasikan terhadap lingkungan laboratorium selama 7 hari. Pakan yang diberikan selama masa adaptasi berupa pakan standar sesuai kebutuhan yaitu 30 gram/ekor/hari dan air minum diberikan secara *ad libitum*. Tikus dapat mengonsumsi pakan sebanyak 15-30 gram/ekor/hari (Krinke, 2000).

Tikus dikandangkan sesuai kelompok perlakuan dan dipelihara pada ruang bersuhu 26-27°C dengan kelembaban ruang 83%. Tikus dikandangkan dengan sistem individu, dimana dalam satu kandang dipisahkan dengan menggunakan triplek menjadi 2 ruangan sehingga dalam 1 kandang terdiri atas 2 ekor tikus.

#### 4.4.2. Persiapan Hewan Model Tikus (*Rattus norvegicus*) Obesitas

Tikus yang telah disiapkan sebelumnya diinduksi dengan *High Fructose Diet* 60% yaitu diet pakan yang mengandung fruktosa 60% dan pakan harian sebesar 40%. Perhitungan dan pembuatan HFD dapat dilihat pada **Lampiran 3**. Kondisi obesitas pada penelitian ini diukur menggunakan indeks obesitas Lee, dimana hewan model dinyatakan obesitas apabila indeks obesitas Lee >

0,3 (**Lampiran 4**). Penimbangan berat badan dan perhitungan indeks obesitas Lee dilakukan setiap 1 minggu sekali setelah dilakukan induksi HFD 60%.

Perlakuan aktivitas fisik dilakukan dua kali dalam satu hari dengan pelaksanaan dilakukan pada pukul 07.00-08.00 WIB dan 13.00-14.00 WIB. Pemilihan pagi hari dilakukan untuk menghindari terjadinya stres (cekaman) yang muncul pada tikus akibat perlakuan (Suckow *et al.*, 2006). Beberapa jam setelah aktivitas fisik, metabolisme tubuh akan mengalami perubahan dengan meningkatnya pengeluaran energi dan rerata metabolisme istirahat atau *resting metabolic rate*.

#### **4.4.3. Perlakuan Aktivitas Fisik menggunakan Treadmill**

Perlakuan aktivitas fisik pada hewan model obesitas dilakukan dengan menggunakan treadmill. Perlakuan dilakukan apabila tikus pada kelompok kontrol positif (K+), perlakuan 1 (P1), perlakuan 2 (P2), perlakuan 3 (P3), perlakuan 4 (P4) mencapai keadaan obesitas. Waktu aktivitas fisik menggunakan treadmill dibagi dalam 4 kelompok, yaitu kelompok perlakuan 1 (P1) selama 5 menit/hari, kelompok perlakuan 2 (P2) selama 10 menit/hari, kelompok perlakuan 3 (P3) selama 15 menit/hari dan kelompok perlakuan 4 (P4) selama 20 menit/hari yang dibagi menjadi dua waktu dalam satu hari, dalam 14 hari dengan kecepatan 20 m/menit.

Perlakuan aktivitas fisik dibagi menjadi dua waktu dalam satu hari untuk mencegah latihan fisik berlebihan sehingga meminimalisir terjadinya stres oksidatif yang melebihi kapasitas pertahanan antioksidan (Tavafzadeh,

2015). Durasi aktivitas fisik selama 5 menit dapat mengurangi mortalitas beberapa penyakit, seperti penyakit kardiovaskular (Wen *et al.*, 2014) sedangkan durasi 10 menit merupakan program latihan *short-duration* yang dapat meningkatkan harapan hidup (Boaventura *et al.*, 2013).

Perlakuan aktivitas fisik dilakukan secara bergantian sesuai dengan kelompok perlakuan, yaitu diawali dengan kelompok perlakuan 1 (P1) selama 5 menit, kelompok perlakuan 2 (P2) selama 10 menit, kelompok perlakuan 3 (P3) selama 15 menit dan dilanjutkan untuk kelompok perlakuan 4 (P4) selama 20 menit. Selama perlakuan aktivitas fisik, hewan model diusahakan untuk terus melakukan aktivitas fisik. Pemberian *electrical shock* pada bagian belakang *treadmill* diharapkan dapat membuat hewan model melakukan aktivitas fisik tanpa berhenti. Pengukuran obesitas dilakukan setiap 1 minggu sekali.

#### **4.4.4. Pengukuran Kadar *High-density Lipoprotein* (HDL) dan *Low-density Lipoprotein* (LDL)**

##### **4.4.4.1. Isolasi Serum**

Koleksi darah untuk isolasi serum akan digunakan untuk mengukur kadar HDL dan LDL dengan mengambil darah melalui jantung dengan cara pembedahan. Pengambilan darah dilakukan setelah tikus dieuthanasi dengan metode dislokasi servikal. Tikus diposisikan rebah dorsal, kemudian ekstremitas difiksasi dengan jarum lalu disayat bagian ruang peritoneum, dibuka dengan insisi abdomen. Ruang dada dibuka dengan memotong tulang rusuk pada bagian sternum dan diambil darah pada jantung dengan memasukkan spuit di bagian

ventrikel sinister. Darah yang telah didapatkan kemudian dipindahkan ke dalam *vacuntainer* tutup merah dan dimiringkan 45°. Darah dibiarkan selama 4 jam dan disentrifugasi pada kecepatan 3000 rpm selama 15 menit dan serum dipindahkan ke dalam *micro tube* 1,5 mL menggunakan mikropipet (**Lampiran 13**).

#### 4.4.4.2. Metode Pengukuran Kadar *High-Density Lipoprotein* (HDL)

Pengukuran kadar HDL dilakukan dengan spektrofotometri yaitu menggunakan alat HDL Reader tipe A15 dari Biosystem. Alat ini menggunakan dua jenis reagen. Reagen A terdiri dari *Good's Buffer*, *cholesterol oxidase*, *peroxidase*, *N,N-bis(4-sulfobutyl)-m-toluidine (DSBmT)* dan *accelerator*. Reagen B terdiri dari *Good's Buffer*, *cholesterol esterase*, *4-aminoantipyrine*, *ascorbat oxidase*, dan detergen. Alat ini juga menggunakan aquabides untuk proses *washing*. Alat ini bekerja secara otomatis. Pengukuran kadar HDL dilakukan dengan menggunakan 10µL serum yang dicampurkan dengan 1000µL reagen A, dibiarkan selama 480 detik, kemudian dilakukan pencampuran dengan 1000µL reagen B dan didiamkan selama 20 menit. Sampel kemudian dibaca dengan spektrofotometer pada panjang gelombang 546 nm. Kadar normal HDL pada tikus yaitu  $\geq 35$  mg/dL (Hartoyo dkk., 2008) (**Lampiran 13**).

#### 4.4.4.3. Metode Pengukuran *Low-Density Lipoprotein* (LDL)

Kadar LDL dihitung menggunakan rumus yang dengan ketentuan apabila trigliserida  $< 400$  mg/dL yaitu:

$$\text{LDL} = \text{Kolesterol total} - (\text{HDL} + 1/5 \text{ Trigliserida})$$

Pengukuran kadar trigliserida dilakukan menggunakan spektrofotometri *reader tipe A15 Biosystem* yang bekerja secara otomatis. Cara kerja alat ini dengan menggunakan reagen yang terdiri dari *buffer phosphate, magnesium chloride, 4-chloropenol, lipase, glycerol kinase, glycerol-3-phosphate, peroxidase, 4-aminoantipyrine, ATP*. Serum sebanyak 10  $\mu\text{L}$  dicampur dengan reagen sebanyak 1000  $\mu\text{L}$  didiamkan selama 20 menit. Sampel kemudian dapat dibaca dengan spektrofotometri pada gelombang 546 nm.

#### 4.5 Analisis Data

Data hasil pemeriksaan kadar HDL dan LDL serum tikus putih (*Rattus norvegicus*) dianalisis secara kuantitatif menggunakan uji statistika dengan *Microsoft Office Excel* dan *statistical for the social science (SPSS) version 16.0 windows*. Uji statistika jenis sidik ragam *one way analysis of varians (ANOVA)* yang dilanjutkan dengan uji Beda Nyata Jujur (BNJ) atau *Tukey* untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan yang nyata dengan tingkat signifikansi 5%.

## BAB 5 HASIL DAN PEMBAHASAN

### 5.1 Pengaruh Aktivitas Fisik menggunakan *Treadmill* terhadap Kadar *High-Density Lipoprotein* (HDL) Tikus (*Rattus norvegicus*) Obesitas

*High-Density Lipoprotein* (HDL) merupakan lipoprotein heterogen yang disintesis oleh hepar dan usus. Salah satu penyebab penurunan kadar *High-Density Lipoprotein* (HDL) dalam darah adalah kondisi obesitas. Penurunan kadar HDL disebabkan oleh penurunan insulin yang dapat menyebabkan peningkatan aliran lemak bebas sehingga meningkatkan kadar trigliserida dan serta terjadi adanya akumulasi LDL. Kadar LDL yang terus meningkat akan menyebabkan HDL tertekan dan tidak dapat mengangkut kelebihan kolesterol dari jaringan tubuh ke hepar sehingga kadar HDL mengalami penurunan (Gotera, 2006).

Lipoprotein HDL memiliki kepadatan yang tinggi. Densitas lipoprotein akan meningkat apabila kadar proteinnya naik dan kadar lemaknya berkurang. *High-Density Lipoprotein* (HDL) berperan sebagai pengangkut kolestrol dalam darah dari jaringan tubuh ke hepar. Lipoprotein HDL mengandung lebih banyak trigliserida dan protein (Dorfman, 2004). Hasil pengukuran kadar HDL tikus (*Rattus norvegicus*) dengan induksi High-Fructose Diet (HFD) 60% yang diberi perlakuan aktivitas fisik menggunakan treadmill ditunjukkan dalam tabel berikut (Tabel 5.1).

**Tabel 5.1.** Kadar *High-Density Lipoprotein* (HDL) tikus (*Rattus norvegicus*)

Perlakuan	Rata-rata Kadar HDL (mg/dL)	Penurunan dari kontrol negatif (%)	Peningkatan dari kontrol positif (%)
-----------	-----------------------------	------------------------------------	--------------------------------------



<b>Kontrol negatif</b>	56,75 ±2,36 <sup>c</sup>	-	-
<b>Kontrol positif</b>	30,5 ±3,69 <sup>a</sup>	86,06	-
<b>(P1) Aktivitas fisik selama 5 menit/hari</b>	47,75 ± 3,86 <sup>ab</sup>	-	56,5
<b>(P2) Aktivitas fisik selama 10 menit/hari</b>	52,25 ±1,70 <sup>b</sup>	-	71,3
<b>(P3) Aktivitas fisik selama 15 menit/hari</b>	58,50±1,29 <sup>cd</sup>	-	91,8
<b>(P4) Aktivitas fisik selama 20 menit/hari</b>	61,75,5 ±1,50 <sup>d</sup>	-	102,45

Keterangan : Angka dengan superscript (notasi) berbeda menunjukkan perbedaan  $p < 0,05$ . Kontrol negatif : tanpa perlakuan, kontrol positif : induksi High Fructose Diet 60%, P1 : Aktivitas fisik selama 5 menit/hari, P2 : Aktivitas fisik selama 10 menit/hari, P3 : Aktivitas fisik selama 15 menit/hari, P4 : Aktivitas fisik selama 20 menit/hari.

Nilai rata-rata kadar HDL (**Tabel 5.1**) pada kelompok negatif digunakan sebagai acuan standar untuk mengetahui peningkatan dan penurunan kadar HDL akibat dari pengaruh perlakuan. Hasil analisis dengan ragam ANOVA menunjukkan bahwa aktivitas fisik menggunakan treadmill terdapat perbedaan yang signifikan rata-rata kadar HDL antar kelompok perlakuan. Rata-rata kadar HDL pada kelompok kontrol negatif menunjukkan bahwa rata-rata kadar HDL normal tikus yaitu sebesar 56,75±2,36 mg/dL. Nilai kadar HDL tikus tersebut sesuai dengan pendapat Hartoyo dkk. (2008) yang menyebutkan bahwa kadar normal dalam darah tikus sebesar 35-85 mg/dL. Secara fisiologis HDL dalam tubuh berfungsi sebagai pembawa kolesterol berlebih dalam pembuluh darah atau jaringan perifer lalu kembali ke hati untuk dihancurkan guna mencegah adanya oksidasi LDL berlebih.

Pada kondisi tubuh normal, *High-Density Lipoprotein* (HDL) berfungsi sebagai pembawa kolesterol yang berlebih dari seluruh jaringan tubuh untuk

dibawa menuju ke hepar. Kolesterol yang diangkut ke hepar terutama berupa kolesterol yang akan di manfaatkan sebagai bahan baku pembuatan empedu dan hormon. HDL dalam darah selanjutnya akan mengikat kolesterol bebas maupun ester kolesterol dan mengangkutnya kembali ke hepar. Kolesterol yang terikat akan mengalami perombakan menjadi cadangan kolesterol untuk sintesis VLDL. Tingginya kadar HDL dalam darah akan mempercepat proses pengangkutan kolesterol menuju hepar, sehingga mengurangi kemungkinan terjadinya penimbunan kolesterol dalam pembuluh darah (Benjamin dkk., 2005). Sebagian kolesterol dalam tubuh diekstresikan dalam bentuk empedu, baik empedu bebas maupun asam empedu. Asam empedu yang disintesis oleh hepar akan diekskresikan dalam usus dan kemudian diserap kembali oleh hepar. Sebagian kecil asam empedu yang tidak diserap kembali akan dikeluarkan tubuh melalui feces (Dorfman dkk., 2004).

Penurunan kadar HDL pada kelompok kontrol positif sebesar 86,06% dari kontrol negatif disebabkan oleh kondisi obesitas umumnya mengakibatkan penurunan kadar HDL. Menurut Ruel dkk. (2003), individu yang mengalami obesitas ditandai dengan berkurangnya ukuran partikel HDL akibat peningkatan partikel LDL. *High-Density Lipoprotein* (HDL) secara umum memiliki peran penting sebagai antioksidan melalui penghambatan oksidasi fosfolipid dan mengurangi aktivitas LDL termodifikasi (Benjamin dkk., 2005). Penurunan kadar HDL pada kondisi obesitas disebabkan karena adanya kolesterol berlebih yang menyebabkan akumulasi kolesterol dalam tubuh. Kadar kolesterol yang tinggi akan menyebabkan VLDL membentuk LDL sehingga kadar LDL dalam darah

meningkat. Kadar LDL yang terus meningkat akan menyebabkan HDL tertekan dan tidak dapat mengangkut kelebihan kolesterol dari jaringan tubuh ke hepar sehingga kadar HDL mengalami penurunan. Kondisi ini dinyatakan dalam penelitian Sargowo (2011) bahwa peningkatan kadar kolesterol dalam tubuh dapat mengakibatkan adanya gangguan metabolisme lipoprotein yang meliputi peningkatan kadar LDL serta penurunan kadar HDL.

Pemberian aktivitas fisik menggunakan treadmill selama 14 hari dengan durasi 5 menit/hari menunjukkan adanya peningkatan kadar HDL sebesar 56,5% dari kelompok kontrol positif (**Tabel 5.1**). Hal ini menunjukkan bahwa aktifitas fisik menggunakan treadmill selama 5 menit/hari dapat meningkatkan kadar HDL tikus (*Rattus norvegicus*) obesitas. Peningkatan kadar HDL ini disebabkan oleh aktifitas fisik yang mampu meningkatkan kebutuhan energi sehingga mampu menstimulasi proses lipolisis melalui pemecahan trigliserida. Trigliserida yang disimpan dalam jaringan adipose dipergunakan untuk sintesis ATP melalui proses pembentukan ATP secara aerobik (Benardot, 2006).

Pemberian perlakuan aktivitas fisik menggunakan treadmill selama 14 hari dengan durasi 10 menit/hari menunjukkan adanya peningkatan kadar HDL sebesar 71,3 % dari kelompok kontrol positif (**Tabel 5.1**). Namun aktifitas fisik selama 10 menit/hari merupakan aktifitas fisik yang rendah. Aktifitas fisik rendah akan menyebabkan proses lipolisis berlangsung sedikit sehingga masih terdapat akumulasi jaringan adipose dalam jumlah besar. Hal ini ditunjukkan pada data peningkatan dan penurunan berat badan tikus setelah pemberian aktivitas fisik (**Lampiran 5**), bahwa aktivitas fisik selama 10 menit/hari hanya mampu

menurunkan berat badan sebesar 1,81%. Sedangkan pada perlakuan pemberian aktivitas fisik selama 15 menit/hari menunjukkan adanya peningkatan kadar HDL sebesar 91,8% dari kelompok kontrol positif. Aktivitas fisik selama 15 menit/hari merupakan durasi efektif dalam meningkatkan kadar HDL pada tikus (*Rattus norvegicus*). Hal ini ditunjukkan dengan kadar HDL kelompok aktivitas fisik selama 15 menit/hari berbeda signifikan dengan kelompok kontrol negatif. Pada data peningkatan dan penurunan berat badan setelah pemberian aktivitas fisik (**Lampiran 5**), aktivitas fisik selama 15 menit/hari mampu menurunkan berat badan sebesar 14,26. Selain itu menurut penelitian (Eni M, 2017) menyatakan bahwa aktivitas fisik selama 15 menit/hari merupakan durasi yang efektif dalam menurunkan kadar malondialdehyde (MDA) pada tikus (*Rattus norvegicus*).

Aktivitas fisik yang dilakukan secara teratur mampu meningkatkan lipolisis, sehingga trigliserida dalam tubuh akan berkurang. Kadar trigliserida yang berkurang akan menyebabkan produksi VLDL menurun dan menstimulasi hepar untuk mensintesis Apolipoprotein A-I (Kosasih, 2008). Apolipoprotein A-I atau ApoA-I merupakan komponen utama HDL yang dapat digunakan untuk menurunkan kadar *Low Density Lipoprotein* (Chonca dkk., 2003). Semakin banyak pembentukkan ApoA-I maka pembentukkan *High Density Lipoprotein* akan meningkat sehingga mampu membawa kelebihan *Low Density Lipoprotein* dalam darah menuju ke hepar (Lewis dan Rader, 2005)

Peningkatan kadar HDL juga terjadi pada tikus yang diberikan perlakuan aktivitas fisik menggunakan treadmill dengan durasi 20 menit/hari selama 14 hari sebesar 102,45 % dari kelompok kontrol positif (**Tabel 5.1**). Hal ini ditunjukkan

dengan kadar HDL kelompok aktivitas fisik selama 20 menit/hari mampu melebihi nilai kelompok kontrol negatif. Aktivitas fisik selama 20 menit/hari terbukti mampu meningkatkan kadar HDL pada tikus (*Rattus norvegicus*) namun aktivitas tersebut termasuk aktivitas fisik berat. Menurut Michael and Tipton (2000), aktivitas berat akan memberikan efek negatif pada metabolisme protein pada otot, yaitu menyebabkan sintesis protein berlebihan dan mungkin menjadi hipertropi pada otot.

## 5.2 Pengaruh Aktivitas Fisik menggunakan *Treadmill* terhadap Kadar *Low-Density Lipoprotein* (LDL) tikus (*Rattus norvegicus*) Obesitas

*Low-Density Lipoprotein* merupakan lipoprotein yang mengangkut paling banyak kolesterol dan lemak dalam darah. Kadar LDL yang tinggi dapat menyebabkan pengendapan kolesterol dalam tubuh karena LDL berfungsi untuk mengangkut kolesterol ke sel perifer di seluruh tubuh (Setyaji, 2011). Pada saat terjadi obesitas, kadar trigliserida dan LDL akan meningkat karena adanya gangguan pada regulasi asam lemak. Menurut Herwiyarirasanta (2010) kadar normal LDL adalah 2-27 mg/dL. Hasil pengukuran rata-rata kadar LDL tikus (*Rattus norvegicus*) dengan induksi HFD 60% yang diberi perlakuan aktivitas fisik menggunakan treadmill ditunjukkan pada tabel berikut (**Tabel 5.2**).

**Tabel 5.2.** Kadar *Low-Density Lipoprotein* (LDL) tikus (*Rattus norvegicus*)

Perlakuan	Rata-rata Kadar LDL (mg/dL)	Penurunan dari kontrol negatif (%)	Peningkatan dari kontrol positif (%)
Kontrol negatif	24,5 ± 1,29 <sup>a</sup>	-	-
Kontrol positif	43,5 ± 2,08 <sup>d</sup>	77,55	-
(P1) Aktivitas fisik	39,75 ± 1,70 <sup>cd</sup>	-	8,62

<b>selama 5 menit/hari</b>			
<b>(P2) Aktivitas fisik selama 10 menit/hari</b>	37,75 ± 2,21 <sup>c</sup>	-	13,21
<b>(P3) Aktivitas fisik selama 15 menit/hari</b>	32,75 ± 3,59 <sup>bc</sup>	-	24,71
<b>(P4) Aktivitas fisik selama 20 menit/hari</b>	28,75 ± 1,25 <sup>b</sup>	-	33,90

Keterangan : Angka dengan superscript (notasi) berbeda menunjukkan perbedaan  $p < 0,05$ . Kontrol negatif : tanpa perlakuan, kontrol positif : induksi High Fructose Diet 60%, P1 : Aktivitas fisik selama 5 menit/hari, P2 : Aktivitas fisik selama 10 menit/hari, P3 : Aktivitas fisik selama 15 menit/hari, P4 : Aktivitas fisik selama 20 menit/hari.

Nilai rata-rata kadar LDL (**Tabel 5.2**) pada kelompok negatif digunakan sebagai acuan standar untuk mengetahui peningkatan dan penurunan kadar LDL akibat dari pengaruh perlakuan. Hasil analisis dengan ragam ANOVA menunjukkan bahwa aktivitas fisik menggunakan treadmill terdapat perbedaan yang signifikan rata-rata kadar LDL antar kelompok perlakuan. Pada rata-rata kadar LDL ditunjukkan bahwa kelompok kontrol negatif  $24,5 \pm 1,29$  mg/dL berbeda nyata dengan kelompok kontrol positif sebesar  $43,5 \pm 2,08$  mg/dL. Hal ini disebabkan oleh keadaan obesitas yang disebabkan karena adanya kolesterol berlebih yang menyebabkan akumulasi kolesterol dalam tubuh. Kadar kolesterol yang tinggi akan menyebabkan VLDL membentuk LDL sehingga kadar LDL dalam darah meningkat (Hariyanto dkk., 2009).

Pada kondisi tubuh normal, kolesterol diangkut di dalam lipoprotein dan proporsi terbesar kolesterol terdapat dalam LDL. Saat jumlah kolesterol di dalam sel meningkat maka jumlah reseptor LDL akan menurun. Sedangkan saat sel membutuhkan banyak kolesterol maka jumlah reseptor LDL akan meningkat. Sistem ini akan meregulasi jumlah kolesterol dalam sel agar tetap konstan



(Erinda, 2009), sehingga rata-rata kadar LDL pada kelompok kontrol negatif termasuk dalam rentang normal karena tikus pada kelompok kontrol negatif tidak mendapatkan perlakuan apapun dan rata-rata kadar LDL yang terbentuk merupakan hasil dari proses metabolisme di dalam tubuh.

Peningkatan kadar LDL disebabkan adanya kolesterol yang berlebihan sehingga menyebabkan akumulasi kolesterol dalam tubuh yang mengakibatkan pembentukan LDL oleh *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL) (Prahastuti, 2011). Pemberian perlakuan aktivitas fisik menggunakan treadmill selama 14 hari dengan durasi 5 menit/hari dan 10 menit/hari menunjukkan adanya penurunan kadar LDL sebesar 8,62 % dan 13,21 % dari kelompok kontrol positif (**Tabel 5.2**). Hal ini menunjukkan bahwa aktivitas fisik selama 5 menit/hari dan 10 menit/hari dapat menurunkan kadar LDL tikus (*Rattus norvegicus*) obesitas. Penurunan kadar *Low-Density Lipoprotein* (LDL) ini disebabkan oleh aktivitas fisik yang mampu meningkatkan kebutuhan energi sehingga menstimulasi proses lipolisis melalui pemecahan trigliserida. Trigliserida yang disimpan dalam jaringan adiposa digunakan untuk sintesis ATP melalui proses pembentukan ATP secara aerobik. Aktivitas fisik menggunakan treadmill yang diberikan mampu menurunkan trigliserida, sehingga produksi VLDL menurun dan mengakibatkan *Low Density Lipoprotein* juga menurun. Penurunan kadar LDL tersebut selanjutnya disertai dengan penurunan jumlah jaringan adiposa. Namun aktivitas fisik menggunakan treadmill selama 5 menit/hari dan 10 menit/hari belum efektif dalam menurunkan kadar LDL karena berbeda signifikan dengan kelompok negatif (**Lampiran 11**).



Perlakuan aktivitas fisik menggunakan *treadmill* dengan durasi 15 menit/hari dan 20 menit/hari selama 14 hari menunjukkan terjadinya penurunan kadar LDL sebesar 24,71 % dan 33,90 % dari kelompok kontrol positif (**Tabel 5.2**). Aktivitas fisik selama 15 menit/hari terbukti mampu menurunkan kadar *Low Density Lipoprotein* namun aktivitas fisik menggunakan *treadmill* selama 20 menit/hari merupakan durasi efektif dalam menurunkan kadar *Low Density Lipoprotein*. Hal ini ditunjukkan dengan kadar LDL pada kelompok aktivitas fisik menggunakan *treadmill* selama 20 menit/hari berbeda signifikan dengan kelompok kontrol negatif (**Lampiran 11**). Aktivitas fisik menggunakan *treadmill* selama 20 menit/hari juga merupakan durasi efektif dalam menurunkan berat badan tikus (*Rattus norvegicus*) obesitas yaitu sebesar 20,72% (**Lampiran 5**). Selain itu, menurut penelitian Nicho (2017), menyatakan bahwa aktifitas fisik selama 20 menit/hari merupakan durasi yang efektif dalam menurunkan kadar tekanan darah sistolik pada tikus (*Rattus norvegicus*) obesitas induksi High Fructose Diet 60%. Hal ini dikarenakan aktifitas fisik selama 20 menit/hari mampu menyebabkan penurunan akumulasi jaringan adiposa didalam tubuh sehingga darah yang dibutuhkan untuk memasok oksigen dan makanan ke jaringan tubuh semakin rendah. Aktivitas fisik yang dilakukan secara teratur akan meningkatkan lipolisis, sehingga trigliserida dalam tubuh akan berkurang. Kadar trigliserida yang berkurang akan menyebabkan produksi VLDL menurun dan LDL menjadi berkurang. Hal ini sesuai dengan penelitian Jeukendrup dan Gleeson (2004) yang menyatakan bahwa berat badan tikus cenderung menurun

karena cadangan energi dalam bentuk trigliserida pada jaringan adiposa dipecah untuk pembentukan ATP selama aktivitas.



## BAB 6 PENUTUP

### 6.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian diatas, dapat disimpulkan sebagai berikut:

1. Aktivitas fisik menggunakan *treadmill* selama 20 menit/hari merupakan durasi paling efektif dalam menurunkan kadar *Low Density Lipoprotein* (LDL) serta efektif dalam menurunkan berat badan pada tikus (*Rattus norvegicus*) model obesitas induksi *High-Fructose Diet* (HFD) 60%.
2. Aktivitas fisik menggunakan *treadmill* selama 15 menit/hari merupakan durasi paling efektif dalam meningkatkan kadar *High Density Lipoprotein* (HDL) dan aktivitas fisik selama 20 menit/hari merupakan durasi terbaik dalam meningkatkan kadar *High Density Lipoprotein* (HDL) tikus (*Rattus norvegicus*) model obesitas induksi *High-Fructose Diet* (HFD) 60%.

### 6.2 Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui durasi aktivitas fisik menggunakan variasi waktu yang berbeda agar didapat waktu yang optimal serta dapat mengurangi resiko kerusakan organ namun dapat menurunkan kondisi obesitas.

## DAFTAR PUSTAKA

- Al-Mamari A. Atherosclerosis and physical activity. *Oman Medical Journal* [internet]. 2009 [diakses pada tanggal 28 November 2017]; 24(3):173-8. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3251175>
- Arbai M. B dan Arsiniati. 2003. Peluang Makanan Tradisional sebagai Makanan Fungsional. *Prosiding Seminar Makanan Tradisional*. PKMT-Lemlit Universitas Airlangga. Surabaya.
- Arsana, I. N. 2014. Ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) Dan Pelatihan Fisik Menurunkan Stres Oksidatif Pada Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Selama Aktivitas Fisik Maksimal [Disertasi]. Program Studi Ilmu Kedokteran. Program Pascasarjana. Universitas Udayana
- Atkinson, R.L. 2005. The Management of Eating Disorders and Obesity, 2<sup>nd</sup> Edition: Etiologies of Obesity, Part III. Human Press Inc: Totowa. pp. 105-113
- Balaban, G. And G.A.P. Silvia. 2004. Protective Effect of Breast feeding Against Childhood Obesity. *Journal de Pediatria*; 7-16.
- Bernadot, D. 2006. *Advanced Sports Nutrition*. Human Kinetics. Champaign.
- Benditt, E. P., J. S. Hoffman, N. Eriksen, D. C. Parmelee, and K. A. Walsh. 1982. SAA, an apoprotein of HDL, its structure and function. *Ann NT Acad Sci* 389.183-189.
- Bland, I.M. and J. Hill. 2011. Tackling dog obesity by tackling owner attitudes. *Perspective in Agiculture, Veterinary Science Nutrition and Natural Resources*; 1-7.
- Boaventura, G., G. Casimiro-Lopes, C. C. Pazos-Moura, E. Oliveira, P. C. Lisboa and E. G. Moura. 2013. Effects of running wheel training on adult obese rats programmed by maternal prolactin inhibition. *Journal of Endocrinology* (2013) 219, 29-37.
- Burghardt, P. R., L. J. Fulk, G. A. Hand and M. A. Wilson. 2004. The Effect of Chronic Treadmill and Wheel Running On Behavior In Rat. *Brain research* 1019 (2004) 84-96.
- Candrawati S. Pengaruh aktivitas fisik terhadap stress oksidatif. *Mandala of Health* [internet]. 2013 [diakses pada 3 November 2017]; 6(1):454-61. Tersedia dari: <http://jos.unsoed.ac.id/index.php/moh/article/view/750>
- Campos, K. E., G.T. Volpato, I.M.P. Calderon, M.V.C. Rudge, and D.C, Damasceno. 2008 effect of Obesity on Rat Reproduction and on The Development of Their Adult Offspring. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 41(2): 123

- Darmono, G.E. 2015. Efek Aktivitas Fisik Menggunakan Treadmill Terhadap Kadar Malondialdehyde (Mda) dan Gambaran Histopatologi Jantung Tikus (*Rattus Norvegicus*) Obesitas Induksi High-Fructose Diet (HFD). [skripsi]. Program Studi Kedokteran Hewan Program Kedokteran Hewan Universitas Brawijaya. Malang.
- Diez, M and P. Nguyen. 2007. Obesity: epidemiology, pathophysiology and management of the obese dogs. *Encyclopedia of Canine Clinical Nutrition* 3-26.
- D'Angelo, G., A.A. Elmarakby, D.M. Pollock, and D.W. Stepp. 2005. Fructose Feeding Increases Insulin Resistance but Not Blood Pressure in Sparague-Dawley Rats. *Hypertension*. 46:806-811. Hyper.ahajournals.org
- Erinda, R. 2009. *Efek Minyak Atsiri dari Bawang Putih (Allitum sativum) terhadap Kadar Albumin Plasma pada Tikus yang Diberi Diet Kuning Telur*. Semarang. Universitas Diponegoro.
- Faridah, B., N. Aznam dan H. Susanti. 2011. Uji Efek Anthiperglikemik Ekstrak Etanol Daun Kaca Piring (*Gardenia augusta*, Merr) Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar. *Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, Vol. 1, No. 1, 2011:43-53.
- Hartoyo, A., N. Dahruisyah, Sripalupi, dan P. Nugroho. 2008. *Pengaruh fraksi karbohidrat kacang komak (Lablab purpureus (L) sweet)*. *Jurnal Teknologi dan industri pangan*. 19: 25-31.
- Hasyim. 2010. Proses pembentukan ATP melalui proses aerobik. *Jurnal ILARA* I(2): 17-26.
- Hermawan,R., T. D. Sitorus, dan H. S. Sastramhardja. 2011. Efek Pemberian Niasin terhadap Glukosa Darah pada Tikus Wistar dengan Obesitas. *MKB*. 43(1): 17
- Hofbauer, K.G. 2002. Molecular Pathways to Obesity. *International Journal of Obesity*; 26, 518-527.
- Huang C, Mcallister MJ, Slusher AL, Webb HE, Mock JT, Acevedo EO. Obesity related oxidative stress: the impact of physical activity and diet manipulation. *Sport Medicine-Open* [internet]. 2015 [diakses pada tanggal 3 November 2017]; 1(32):1- 12. Tersedia dari: <http://dx.doi.org/10.1186/s40798-015- 0031-y>
- Kato, M., S. Kurakane, A. Nishima, J. Park and H. Chang. 2013. The blood lactate increase in high intensity exercise is depressed by *Acanthopanax seiboldianus*. *Nutrients* 2013, 5, 4134-4144.

- Kanarek, R. B. and N. Orthen-Gambill. 2014. Differential Effects of Sucrose, Fructose and Glucose on Carbohydrate-Induced Obesity in Rats. *The Journal of Nutrition* 112:1546-1554.
- Kanasaki, K., and Koya, D. 2011. *Biology Of Obesity : Lesson From Animal Models of Obesity*. Journal Biomed Biotechnology; 1-11.
- Khairuddin, M. A. Manggau dan Mufidah. 2012. Uji Ekstrak Etanol Sarang Semut (*Hydnophytum sp.*) terhadap Perubahan Bobot Badan Mencit (*Mus musculus*). *Majalah Farmasi dan Farmakologi*, Vol. 16, No. 1-Maret 2012, hlm. 45-50.
- Kosasih, E. N dan A. S. Kinasih. 2008. *Tafsiran Hasil Pemeriksaan Laboratorium Klinik Edisi Kedua*. Jakarta : Karisma Publishing Group.
- Kregel, K.C., D.L. Allen, F.W. Booth, M.R. Fleshner, E.J. Henriksen, T.I. Musch, D.S. O'Leary, C.M. Parks, D.C. Poole, A.W. Ra'anan, D.D Sheriff, M.S. Sturek, and L.A. Toth. 2006. *Resource Book for the Design of Animal Exercise Protocols*. American Physiological Society. America.
- Krinke, G. J. 2000. The Hand Book of Laboratory Animal, The Laboratory Rat. Midas Printing Ltd, Scotland. pp: 349-353.
- Kusriningrum, R. S. 2008. Perancangan Percobaan : Untuk Penelitian Bidang Biologi, Pertanian, Peternakan, Perikanan, Kedokteran, Kedokteran Hewan, Farmasi. Cetakan Pertama. Airlangga University Press. Surabaya.
- Kusumawati, D. 2004. *Bersahabat dengan Hewan Coba*. Gadjah Mada University Press. Yogyakarta.
- Lund E. M., P. J. Armstrong, C. A. Kirk, and J. S. Klausner. 2006. Prevalence And Risk Factors For Obesity In Adult Dogs From Private US Veterinary Practices. *Int J Appl Res Vet M* .4:177-186.
- Manens, J., M. Bolognin., F. Bernaerts., and M.N.K. Diez. 2012. Effects of obesity on lung function and airway reactivity in healthy dogs. *The Veterinary Journal*; 193, 217-221.
- Marzuqi, M dan D. N. Anjusary. 2013. Kecernaan Nutrien Pakan dengan Kadar Protein dan Lemak Berbeda pada Juvenil Ikan Kerapu Pasir (*Epinephelus corallicola*). *Jurnal Ilmu dan Teknologi Kelautan Tropis* Vol. 5, No. 2, Hlm 311-323, Desember 2013.
- McGraw-Hill Concise Dictionary of Modern Medicine; 2002 [diakses tanggal 3 November 2017]. Tersedia dari: <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/exercise>



- Mustofa, A. 2010. Solusi Ampuh Mengatasi Obesitas. Yogyakarta: Hanggar Kreator; 7-10.
- Mutiyani, M. 2005. Pengaruh Pemberian Diet Tinggi Karbohidrat Dibandingkan dengan Diet Tinggi Lemak Terhadap Kadar Glukosa Darah dan Kepadatan Sel Beta Pankreas pada *Rattus norvegicus* Strain Wistar [Skripsi]. Program Studi Ilmu Gizi. Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang.
- Novelli, E. L. B., Y. S. Diniz, C. M. Galhardi, G. M. X. Ebaid, H. G. Rodrigues, F. Mani, A. A. H. Fernandes, A. C. Cicogna and J. L. V. B. N. Filho. 2006. Anthropometrical parameters and markers of obesity in rats. *Laboratory Animal* (2007) 41, 111-119.
- Nugraha, G. I. 2009. Etiologi dan Patofisiologi Obesitas. Dalam: Soegih, R. R., dan Wiramihardja, K. K. (Editor). Obesitas Permasalahan dan Terapi Praktis. Jakarta: Penerbit Sagung Seto; 9-18.
- Ogden, CL., SZ Yanovski, Carroll dan KM Flegal. 2007. The epidemiology of obesity. *Gastroenterology*. 132:2087- 2102.
- Pet Food Manufacturing Association* [PFMA]. 2009. Pet Obesity : Five Years On. Pet Food Manufactured Association. United Kingdom.
- Prahastuti, S. 2011. Konsumsi Fruktosa Berlebihan Dapat Berdampak Buruk Bagi Kesehatan Manusia. *JKM* . 10(2): 173-189
- Purnomo M. Asam laktat dan aktivitas sod eritrosit pada fase pemulihan setelah latihan submaksimal. *Jurnal Media Ilmu Keolahragaan Indonesia*. Edisi 2 [internet]. 2011 [diakses pada 3 November 2017];2:155-70. Tersedia dari: <http://journal.unnes.ac.id/index.php/miki>
- Pusparini. 2006. Low Density Lipoprotein Padat Kecil Sebagai Faktor Risiko Aterosklerosis. *Universa Medicina* 25(1): 22-32.
- Rahayu, Y.S.. 2007. Khasiat Ekstrak Ramuan Daun Jati Belanda Terhadap Konsentrasi Kolesterol Hati Tikus yang Hiperlipidemia. [skripsi]. Program Studi Biokimia Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam Institut Pertanian Bogor. Bogor.
- Rahman, Basuki, U., Handoyo, and Rohadi, P. 2012. Hubungan Obesitas dengan Resiko *Obstructive Sleep Apnea* (OSA) pada Remaja. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Keperawatan*; 8, 44-55.
- Rasjad, M. I. 2006. Dasar genetika obesitas visceral. *Jurnal Kedokteran Brawijaya* 21(1).



- Robbin dan Kumar. Buku Ajar Patologi (diterjemahkan oleh Staf Pengajar Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Air Langga). Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta. 1995.
- Sanchez, A. F., E. M. Santillan, M. Bautista, J. E. Soto, A. M. Gonzales, C. E. Chirino, I. D. Montiel, G. S. Rivera, C. V. Vega And J. A. M. Gonzales. 2011. Inflammation, Oxidative Stress and Obesity. *Int. J. Mol. Sci* 12: 3117-3132.
- Singla, P., A. Bardoloi, and A. A. Parkash. 2010. Metabolic effect of obesity: A review. *World J Diabetes*. 1(3): 76-88.
- Souza, S. C., H. J. Palmer., Y. H. Kang, M. T. Yamamoto, K. V. Muliro, K. E., Paulson, A. S. Greenberg. 2003. TNF-alpha induction of lipolysis is mediated through activation of the extracellular signal related kinase pathway in 3T3-L1 adipocytes. *J. Cell. Biochem*. 89: 1077-1086.
- Soetjningsih. 2004. Tumbuh Kembang Remaja dan Permasalahannya. Jakarta: Sagung Seto.
- Suckow, M. A., S. H. Weishbroth and C. L. Franklin. 2006. The Laboratory Rat Second Edition. Elsevier. London.
- Triakoso, N. Dan F. Isnaini. 2012. Hubungan Antara Ajing dengan Obesitas pada Anjing di Surabaya. *Vetmedika J Klin Vet*. 1(1):1-4
- University Animal Care Communittee [UACC]. 2009. *The Laboratory Rat*. McGill University Canada.
- van Hall., G. A. Streensberg, M. Sacchetti, C. Fischer. C. Keller, P. Schjerling, N. Hiscock, K. Moller, B. Saltin, M. A. Febbraio, B. K. Pedersen. 2003. Interleukin-6 stimulates lipolysis and fat oxidation in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 88:3005-3010.
- van Lenten, B. J., S. Y. Hama, F. C. de Beer, D. M. Staffurini, T. M. McIntyre, S. M. Prescott, B. N. La Du, A. M. Fogelman, M. Nacah. 1995. Anti-inflammatory HDL, becomes pro-inflammatory during the acute phase response. Loss of Protective effect of HDL against LDL oxidation in aortic wall cell cocultures. *J. Clin. Invest*. 96: 2758-2767.
- Wang, Y. U. Wisloff, and O.J. Kemi. 2010. Animal Models in the Study of Exercise-Induced Cardiac Hypertrophy. *Physiol. Res*. 59: 633-644.
- Ward, E. 2012. Pets obesity rates rise, cats heavier than ever. Association for Pets obesity prevention. Di download dari [www.petobesityprevention.org](http://www.petobesityprevention.org) pada 25 april 2016.

- Wen, C. P., J. P. Wai, M. K. Tsai and C. H. Chen. 2014. Minimal amount of exercise to prolong life: to walk, to run, or just mix it up? *J Am Coll Cardiol* 2014;64:482-4.
- Wisloff U., J. Helgerud, O.J. Kemi, and O. Ellingsen. Intensity Controlled Treadmill Running in Rats: VO<sub>2</sub>max and Cardiac Hypertrophy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 280: 1301– 1310.
- Yu, K. C., A. D. Cooper. 2001. Postprandial Lipoproteins and atherosclerosis *Frost Biosci* 6. D332-D354.
- Zarfeshani, A., M. S. A. Mutalib and H. Khaza'ai. 2012. Evaluating of High Fructose Diet to Induce Hyperglycemia and its Inflammatory Complications in Rats. *Pakistan Journal of Nutrition* 11 (1): 21-26, 2012.

